Aus der Chirurgischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses
Düsseldorf
Chefarzt: Professor Dr. H. H. Gruenagel

Differentialdiagnose, Diagnose und Behandlung des Morbus Crohn

aufgezeigt am Patientengut
des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf
1971 bis 1980

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Erika Orth

1982

UNIV.
LONDON
SCH.

Aus der Chirurgischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses
Düsseldorf
Chefarzt: Professor Dr. H. H. Gruenagel

Differentialdiagnose, Diagnose und Behandlung des Morbus Crohn

aufgezeigt am Patientengut
des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf
1971 bis 1980

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Erika Orth

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. Gruenagel

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Herms

Druckerei F. Hansen Köln

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	4
2.	Morbus Crohn	5
2.1.	Historisches und Epidemiologie	5
2.2.	Definition	6
2.3.	Ätiologie und Pathogenese	6
2.4.	Pathologie	7
2.4.1.	Makroskopisches Bild	7
2.4.2.	Mikroskopisches Bild	9
2.5.	Klinik	10
2.5.1.	Anamnese	10
2.5.2.	Beschwerden	11
2.5.3.	Klinische Befunde	12
2.5.4.	Verlauf	13
2.5.5.	Komplikationen	13
2.5.6.	Differentialdiagnose	16
2.6.	Diagnostik	17
2.6.1.	Röntgen	17
2.6.2.	Endoskopie	20
2.6.3.	Biopsie	22
2.6.4.	Labor	25
2.7.	Therapie	27
2.7.1.	Konservative Therapie	27
2.7.2.	Operative Therapie	33
2.8.	Prognose	41
3.	Colitis ulcerosa	42
3.1.	Historisches und Epidemiologie	42
3.2.	Definition	43
3.3.	Ätiologie und Pathogenese	43
3.4.	Pathologie	43
3.4.1.	Makroskopisches Bild	43
3.4.2.	Mikroskopisches Bild	44

3.5. Klinik 44
3.5.1. Anamnese 44
3.5.2. Beschwerden 45
3.5.3. Klinische Befunde 45
3.5.4. Verlauf 45
3.5.5. Komplikationen 47
3.5.6. Differentialdiagnose 48
3.6. Diagnostik 49
3.6.1. Röntgen 49
3.6.2. Endoskopie 50
3.6.3. Biopsie 51
3.6.4. Labor 51
3.7. Therapie 52
3.7.1. Konservative Therapie 52
3.7.2. Operative Therapie 55
3.8. Prognose 57

4. Patienten mit Morbus Crohn 58

5. Patienten mit Colitis ulcerosa 77

6. Patienten mit nicht einzuordnender Kolitis oder Proktokolitis 79

7. Diskussion 81

8. Zusammenfassung 84

9. Literatur 85

10. Anhang
10.1. Liste der Patienten mit Morbus Crohn 96
10.2. Liste der Patienten mit Colitis ulcerosa 98
10.3. Liste der Patienten mit nicht einzuordnender Kolitis oder Proktokolitis einschließlich des Patienten mit ischämischer Kolitis 99

1. EINLEITUNG

Die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa werden immer häufiger beobachtet. Sie stellen ein interdisziplinäres Problem dar.

So wurden Patienten mit diesen Erkrankungen vor allem in der internmedizinischen und chirurgischen Abteilung, aber gelegentlich auch in der dermatologischen, pädiatrischen und gynäkologischen Abteilung beobachtet.

Es soll zunächst anhand der Literatur ein Überblick über die diagnostischen Verfahren zur Erfassung und Abgrenzung der beiden Erkrankungen sowie über die konservativen und operativen Therapiemöglichkeiten gegeben werden.

Im 2. Teil wird das eigene Patientengut vorgestellt. Der Schwerpunkt in der Auswertung liegt bei den Morbus-Crohn-Patienten. Eine kleinere Patientengruppe mit Colitis ulcerosa als einer der wichtigsten Differentialdiagnosen wird danebengestellt. Zur weiteren Ausleuchtung des differentialdiagnostischen Umfeldes findet eine Gruppe von Patienten mit unspezifischer Kolitis sowie ein Patient mit ischämischer Kolitis Erwähnung.

2. MORBUS CROHN

2.1. HISTORISCHES UND EPIDEMIOLOGIE

Im Jahre 1931 wurde von FISCHER, KONJETZNY et al. über Einzelbeobachtungen dieser Erkrankung berichtet. CROHN, GINZBURG und OPPENHEIMER beschrieben sie 1932 als regionale Ileitis ("regional ileitis: a pathologic and clinical entity").

Inzwischen ist bekannt, daß die Entzündung alle Abschnitte des Magen-Darm-Kanals vom Mund bis zum Anus befallen kann. Dementsprechend entwickelten sich viele Synonyme wie Ileitis terminalis, regionale Ileo- oder Enterokolitis, Colitis granulomatosa, rechtsseitige Kolitis, deszendierende Kolitis, segmentale Kolitis. Unter den entzündlichen Dünndarmerkrankungen nimmt der Morbus Crohn nach den unspezifischen Enteritiden die 2. Stelle ein. Im Kolon ist er seltener als die Colitis ulcerosa, mit der er den Überbegriff "chronisch-entzündliche Darmerkrankungen" teilt (FAHRLÄNDER).

Das Manifestationsalter des Morbus Crohn liegt meistens zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr. Vor dem 10. Lebensjahr beginnt er selten. Ein 2. Häufigkeitsgipfel liegt nach ROSS, DEININGER zwischen dem 5. und 7. Lebensjahrzehnt. Die Angaben zur Neuerkrankungsrate (Inzidenz) schwanken nach verschiedenen Autoren zwischen 0,25 und 6 auf 100.000 Einwohner jährlich. Die Prävalenz wird mit 9 bis 50 auf 100.000 Einwohner angegeben (MALCHOW; MALCHOW, RIKER, DIETZ; MENDELOFF; OEHLERT; ROSS, DEININGER; TRUX, KOCH). Eine Geschlechtsbevorzugung besteht nicht. Insgesamt nimmt die Erkrankung an Häufigkeit zu, besonders in den hochzivilisierten und -technisierten Ländern (ADAMI, EWE; MALCHOW, DÖLLE).

UNIV. LEIPZIG BIBL.

2.2. DEFINITION

Der Morbus Crohn ist eine chronische, in Schüben verlaufende, segmentäre, granulomatöse Entzündung des Magen-Darm-Traktes mit lymphatischer Hyperplasie und Lymphknotenbeteiligung (OEHLERT). Er ist eine lebenslange Krankheit mit Neigung zur Fistelbildung und progredienten Einengung des Darmlumens.

2.3. ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

Die Ätiologie der Erkrankung konnte bisher nicht endgültig geklärt werden. Man geht heute von einer multifaktoriellen Entstehung aus. Verschiedene, fraglich krankheitsauslösende Agentien wurden nachgewiesen, so z.B. von LENNARD-JONES und MITCHELL, PARENT membrandefekte Bakterien, von BEEKEN Viren. Trotzdem ist der Morbus Crohn keine Infektionskrankheit im üblichen Sinn. Die Beobachtungen von COOK und TURNBULL (zitiert bei OEHLERT) sprechen für eine Autoimmungenese.

Eine familiäre Disposition gilt als sicher, ebenso eine rassische: die Erkrankung tritt familiär gehäuft auf, sie wurde auch bei Zwillingen beobachtet (Mc CONNELL; MENDELOFF). Während sie die jüdische Rasse bevorzugt, kommt sie bei den amerikanischen Negern seltener vor als im Durchschnitt.

Einen Einfluß haben wohl weiterhin Ernährungsgewohnheiten. So konnte bei Patienten mit Morbus Crohn ein signifikant höherer Verbrauch an raffinierten Zuckern nachgewiesen werden (HEATON et al.; MILLER et al.). Versuche, die raffinierten Zucker weitgehend vom Speiseplan zu streichen und sie durch Früchte und unaufgeschlossene Kohlenhydrate zu ersetzen, zeigten erste positive Ergebnisse (HEATON et al.).

Die lange Zeit als Ursache der Erkrankung diskutierten psychischen Veränderungen werden heute als Folge der Konfrontation mit einem lebenslangen Leiden angesehen (FAHRLÄNDER).

Bei der Erklärung der Pathogenese steht zur Zeit folgendes Modell im Vordergrund: Den Beginn der Kausalkette stellen wahrscheinlich oberflächliche Schleimhautdefekte dar (endoskopisch: Rötung und vermehrte Verletzlichkeit, histologisch: Kryptenabszesse). Daraus entwickeln sich Aphthen. Es kommt zur Infiltration der Darmwand mit Entzündungszellen und zur Granulombildung, in der Folge zur diffusen Verdickung aller Darmwandschichten. Aus den Aphthen werden Erosionen, Ulzera, Fissuren. Letztere sind der Ausgangspunkt für die Fistelbildung zu angrenzenden Geweben und Organen (MALCHOW, DÖLLE).

2.4. PATHOLOGIE

2.4.1. MAKROSKOPISCHES BILD

In der Frühphase stehen ödematöse Entzündung und lymphatische Hyperplasie im Vordergrund, später narbige Veränderungen. In jeder Krankheitsphase ist die segmentale Anordnung der Läsionen typisch. Durch die Mitbeteiligung des ortsständigen Lymphsystems, die z.T. zu tumorartiger Hyperplasie führt, kann der Morbus Crohn in seiner frühen Phase ein Lyphom vortäuschen. Im Laufe der Erkrankung kommt es zu einer Verdickung der Darmwand (nach HOLLENDER, MEYER bis 1 cm) und einer Erweiterung des Darmquerschnitts. Die progrediente Stenosierung des Lumens kann bis zum Ileus führen. Die lymphatische Hyperplasie betrifft auch das Mesenterium bzw. Mesokolon, wo sich tastbare Lymphknoten finden. Später kommt es auch hier zu narbigen Reaktionen: Verdickung und Retraktion.

Zum typischen äußeren Aspekt gehören Konglomerattumoren. Deren Entstehung erklärt sich aus der Neigung zur inneren Fistelbildung und der entzündlichen Mitbeteiligung des Peritoneums. Nach gedeckter Perforation bzw. nach freier Perforation über Abszeßbildung kommt es zur Verklebung des befallenen Darmabschnitts mit der Umgebung. In solche Konglomerattumoren sind nicht nur benachbarte Darmschlingen, sondern auch andere Organe wie Blase, Uterus, Adnexe mit einbezogen. Im Ileozökalbereich kann sich daraus die Fehldiagnose Zökumkarzinom ergeben.

Makroskopisches Schleimhautbild:
Wie bereits erwähnt ist die segmentale Anordnung der pathologischen Veränderungen charakteristisch; dazwischen finden sich Areale mit unauffälliger Schleimhaut. Anfangs zeigen sich punktförmige Erosionen (dem Endoskopiker als Aphthen bekannt), die später zu linearen Ulzera und Fissuren werden. Diese Fissuren verlaufen meist in Längsrichtung des Darmes und stehen untereinander netzartig in Verbindung. Das Bild des Kopfsteinpflasterreliefs (cobble stone pattern) ergibt sich dadurch, daß zwischen den Fissuren Schleimhautinseln stehenbleiben. Dieses Relief bildet sich bevorzugt in stenosierten Darmsegmenten aus. Die Fissuren können bis in die Muscularis reichen und dadurch Ausgangspunkt der pathognomonischen inneren Fisteln werden.

Die äußere Fistelbildung im Analbereich kann zur Diagnose Crohn hinführen. Besonders hartnäckige Fissuren und Fisteln sollten immer dazu veranlassen, den gesamten Magen-Darm-Trakt auf Morbus Crohn hin zu untersuchen.

In späteren Phasen der Erkrankung ergibt sich das Bild des sogenannten ausgebrannten Morbus Crohn: Schleimhautatrophie, narbige Veränderungen der Darmwand ohne frische Entzündungszeichen. In diesen Fällen ist die Diagnose histologisch nicht mehr zu stellen (OEHLERT).

2.4.2. MIKROSKOPISCHES BILD

Typisch ist die transmurale Entzündung sowie das Auftreten epitheloidzelliger Granulome. Als nahezu pathognomonisch wird die Ausbildung mehr oder weniger tiefer Fissuren angesehen (OTTENJANN, ELSTER). Die Entzündung erfaßt zwar alle Wandschichten, aber in unterschiedlichem Ausmaß. Die Submucosa ist in der Regel wesentlich stärker entzündlich infiltriert als die Mucosa. Dies bezeichnet man als disproportionierte Entzündung im Gegensatz zur proportionierten Entzündung, die in der Mucosa maximal ausgeprägt ist (HERMANEK et al.). Die entzündliche Infiltration besteht aus Lymphozyten, Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten. Der Becherzellgehalt kann normal sein oder herabgesetzt wie bei der Colitis ulcerosa. Bei normalem Becherzellgehalt scheidet eine Colitis ulcerosa aus (HERMANEK et al.). Die entzündlichen Infiltrate liegen oft im Bereich von Lymphgefäßen oder Nerven. Kryptenabszesse kommen vor, aber seltener als bei Colitis ulcerosa.

Die Teilungsrate der Epithelzellen ist kaum gesteigert. Deshalb kommt es nach BORCHARD nur selten zu Dysplasien und Karzinomen.

Die charakteristischen Epitheloidzellgranulome bestehen aus in Gruppen oder Knötchen angeordneten Epitheloidzellen und manchmal Riesenzellen, z.T. vom Langhans-, z.T. vom Fremdkörpertyp. Die Granulome lassen sich auch elektronenmikroskopisch nicht von denen bei Boeck'scher Sarkoidose unterscheiden (OEHLERT). Sie sind nur z.T. in Mucosa und Submucosa zu finden, dagegen überwiegend in tieferen Wandschichten.

Ein weiteres typisches Merkmal ist die diskontinuierliche Entzündung, d.h. das Nebeneinander stark entzündeter und mehr oder weniger entzündungsfreier Bezirke in einem Darmsegment (10 cm nach HERMANEK et al.).

Lange Zeit galt die Diagnose Crohn nur beim Nachweis von Granulomen als histologisch beweisbar. 1979 wurde von HERMANEK et al. ein Konzept ausgearbeitet, wonach die Diagnose vom Pathologen auch bei Fehlen von Granulomen anhand der anderen typischen Kennzeichen gestellt werden kann (s. 2.6.3.).

2.5. KLINIK

Das klinische Bild des Morbus Crohn ist sehr variabel. Es hängt natürlich zunächst vom befallenen Darmabschnitt ab. Aber die Schwere der klinischen Zeichen korreliert - im Gegensatz zur Colitis ulcerosa - nicht mit der Ausbreitung der Erkrankung (FAIRLÄNDER; MALCHOW). Gelegentlich ist die klinische Ausprägung sehr diskret im Vergleich mit dem Befall des Magen-Darm-Traktes. Röntgenologisch und endoskopisch-bioptisch sind immer Krankheitszeichen nachweisbar - auch bei fehlender Klinik (FAIRLÄNDER).

2.5.1. ANAMNESE

Die Beschwerden bestehen anfangs in Diarrhoen, Flatulenz, leichten abdominellen Schmerzen und subfebrilen Temperaturen. Der Beginn ist meistens schleichend und kann nicht exakt angegeben werden. Im weiteren Verlauf werden dann die Durchfälle häufiger, die Schmerzen stärker, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Fieber treten hinzu. Die Durchfälle sind nach FAIRLÄNDER meist vom organischen Typ, d.h. sie treten tagsüber und nachts ohne Bezug zur Nahrungsaufnahme auf. Nur in seltenen Fällen sind sie vom funktionellen Typ und treten vorwiegend morgens oder unmittelbar postprandial auf.

Dem eigentlichen Darmbefall mit den beschriebenen Symptomen kann aber auch eine chronische Analerkrankung -

eventuell um Jahre - vorausgehen. Sie äußert sich in paraanalen Fissuren, Fisteln, Abszessen, Ekzemen. Die Fisteln können Verbindung zum Rektum oder auch zu Nachbarorganen haben und fuchsbauartig verzweigt sein. Bei solchen Läsionen sollte immer an einen Morbus Crohn gedacht und die entsprechende Diagnostik in die Wege geleitet werden.

Auch anderswo - z.B. in Operationsnarben - lokalisierte Fisteln können Hinweise auf einen Morbus Crohn sein.

Ebenso wie eine chronische Analerkrankung können die entzündlichen Allgemeinsymptome den übrigen Ausprägungen der Krankheit zeitlich vorausgehen.

Bei Kindern und Jugendlichen wird oft ein Wachstumsstillstand und ein verzögertes Eintreten der Geschlechtsreife beobachtet (BRUNNER et al.; FAHRLÄNDER).

Oft liegen zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung Jahre bis Jahrzehnte (BRANDES, EULENBURG; MALCHOW, DÖLLE).

2.5.2. BESCHWERDEN

Charakteristische Beschwerden sind Durchfälle und abdominelle Schmerzen. Die Durchfälle sind meist wäßrig-breiig, selten blutig. Bei Dickdarmbefall treten sie praktisch immer auf, bei Dünndarmbefall oder in der Anfangsphase der Erkrankung können sie fehlen, insgesamt kommen sie nach ADAMI, EWE in 66 % vor. Bei den abdominellen Schmerzen läßt sich keine typische Ausprägung oder Lokalisation angeben. Beides kann sehr unterschiedlich sein und auch wechseln; z.B. treten bei Befall des terminalen Ileums intermittierende Koliken im rechten Unterbauch auf - typischerweise 2 - 3 Stunden nach Nahrungsaufnahme (TRUX, KOCH). Es kommen auch anhaltende, bohrende oder

brennende Schmerzen vor. Nach ADAMI, EWE kommen Gewichtsverlust in 55 %, Fieber in 36 % und Erbrechen in 35 % der Fälle vor.

Der Befall des Magens äußert sich zunächst in unspezifischen Symptomen, die zur Diagnose Ulkus oder Karzinom führen können. Im weiteren Verlauf kann es zur Ausbildung einer Magenausgangsstenose mit massivem Erbrechen und Gewichtsverlust kommen (BUHR et al.; FRANKE et al.).

Die Beschwerden bei Paraanalläsionen sind oft erstaunlich gering.

Unspezifische Beschwerden sind Fieber-, Anämie-, Kachexie-bedingt.

2.5.3. KLINISCHE BEFUNDE

Direkte Krankheitszeichen sind z.B. eine tastbare Resistenz im Abdomen, Aphthen im Mund, Fisteln oder Abszesse im Analbereich oder in Operationsnarben. Nach KARAVIAS, HÄRING;MÜHE, GALL et al. kommen paraanale Läsionen bei Dickdarmbefall in 40 - 75 %, bei Dünndarmbefall in 15 - 30 % der Fälle vor.

Als indirekte Krankheitszeichen finden sich Blässe, Untergewicht und evtl. systemische Zeichen wie Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum etc., die bei den Komplikationen besprochen werden.

Eine tastbare Resistenz kann entweder einfach einen befallenen Darmabschnitt anzeigen oder auch einen Hinweis auf einen Konglomerattumor oder einen intraabdominellen Abszeß geben.

Bei terminaler Ileitis mit Stenosierung tritt klinisch die schmerzhaft gesteigerte Peristaltik in den Vordergrund (FAHRLÄNDER).

2.5.4. VERLAUF

Nur selten findet sich ein akuter Verlauf, meist unter dem Bild einer akuten Appendizitis, der zur Appendektomie führt. In den meisten Fällen nimmt die Krankheit einen chronischen Verlauf mit schleichender Entwicklung. Unter schubweisem Verlauf kommt es zur progredienten Verschlechterung des Allgemeinzustandes und zur Mangelernährung. Der Morbus Crohn verläuft unberechenbarer als die Colitis ulcerosa. Schub- und Remissionsphasen sind oft schwer gegeneinander abzugrenzen. In den meisten Fällen muß irgendwann im Verlauf der Erkrankung chirurgisch eingegriffen werden - sei es wegen akuter Komplikationen, sei es, weil der Allgemeinzustand trotz intensiver konservativer Therapie nicht zu bessern ist.

Eine Schwangerschaft scheint den Verlauf des Morbus Crohn nicht wesentlich zu beeinflussen (HOLTERMÜLLER, WEIS).

2.5.5. KOMPLIKATIONEN

Nach der Literatur ist in 80 % der Fälle mit einer Leberbeteiligung zu rechnen (OEHLERT; STROHM). Diese kann in Form einer unspezifischen Verfettung, einer reaktiven Hepatitis, einer granulomatösen Hepatitis oder einer primär sklerosierenden Cholangitis auftreten. Laborchemisch äußert sich die Leberbeteiligung in einer pathologischen Erhöhung der Transaminasen und/oder der Alkalischen Phosphatase.

In weitaus geringerer Häufigkeit treten extraintesti-

nale Symptome auf, die ebenfalls zeitlich vor den intestinalen beobachtet werden können. Als wichtigste sind zu nennen: Arthritis als Mono- oder Polyarthritis (Häufigkeit 15 - 20 %) und Erythema nodosum (2 - 5 %). Noch seltener treten Augenentzündungen - Iritis, Episkleritis, Uveitis (5 %) -, Morbus Bechterew (2 - 4 %) und Pyoderma gangraenosum (2 %) auf (STROHM). Hautveränderungen finden sich meist in der Nachbarschaft von Fisteln. Allerdings wurden auch Hautulzera inguinal, axillär, retroaurikulär, in Bauchdeckenfalten, an Vulva und Penis beschrieben (MOUNTAIN; OTTENJANN, ELSTER).

Die Erkrankung wird insgesamt in 30 - 40 % durch paraanale und innere Fistelbildung verkompliziert (FAHRLÄNDER). Die paraanalen Fisteln können Verbindung zum Rektum, zur Vagina, zur Harnblase etc. haben. Die innere Fistelbildung ist pathognomonisch für den Morbus Crohn. Die beschriebenen tiefen Fissuren, die die gesamte Darmwand durchziehen, führen selten zur freien Perforation mit Peritonitis. Vielmehr kommt es nach KARAVIAS, HÄRING durch Anlagerung von Netz oder anderen Abdominalorganen sehr häufig zur gedeckten Perforation und Penetration in diese Organe. Die durch innere Fisteln verbundenen Organe bilden dann Konglomerattumoren, die oft klinisch als Resistenz erfaßt werden können. Neben den Konglomerattumoren entstehen durch gedeckte Perforation auch oft intra- oder retroperitoneale Abszesse. Besonders gefährlich sind die retroperitonealen, denn sie können durch Ureter-Kompression eine Hydronephrose verursachen.

Eine für Morbus Crohn typische Komplikation ist der mechanische Ileus. Er entsteht durch die progrediente Verdickung der Darmwand mit Einengung des Lumens. Häufiger als ein akuter kompletter Ileus sollen nach KARAVIAS und HÄRING rezidivierende Subileuszustände sein.

Schwere Blutungen sowie ein toxisches Megakolon kommen seltener vor als bei der Colitis ulcerosa, ein toxisches Megakolon nach FAHRLÄNDER in 5 %. Im Gegensatz dazu vermuten GRIECO et al. beim Morbus Crohn eine größere Häufigkeit als bei der Colitis ulcerosa. Das klinische Bild der Kolondilatation ist gekennzeichnet durch hohes Fieber, profuse Durchfälle, Exsikkose, aufgetriebenes, empfindliches Abdomen, schwere Störungen des Wasser-, Eiweiß- und Elektrolytstoffwechsels, Reduktion der Darmtätigkeit. Die Patienten sind in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand und zeigen oft eine ausgesprochene Lethargie. In der Abdomenübersichtsaufnahme sieht man eine Überblähung der betroffenen Kolonschlingen über 6 cm bis zu 17 cm. Verursacht werden kann das toxische Megakolon durch drastische Abführmaßnahmen, z.B. vor Koloskopie oder Kolon-Kontrasteinlauf oder durch Gabe von Spasmoanalgetika oder stopfenden Substanzen (GRIECO et al.; MALCHOW, DOMBROWSKI). Infolge der letztgenannten Maßnahme stagnieren die Fäzes - hauptsächlich im Coecum und Ascendens. Die Überblähung wird bevorzugt im Transversum angetroffen (GRIECO et al.; WATKINSON). Das pathologische Substrat des toxischen Megakolons ist eine transmurale Entzündung mit Schädigung, evtl. Zerstörung der autonomen Nervenplexus (APPEL, MENZEL; FAHRLÄNDER; GRIECO et al.). Das toxische Megakolon führt in 24 - 50 % zur Perforation, wodurch die Letalität extrem ansteigt. Die Gesamtletalität beträgt zwischen 27 und 30 % (GRIECO et al.; WATKINSON).

Als seltene Komplikation kommt eine sekundäre Amyloidose vor, deren klinisch wichtigste Ausprägung die Niereninsuffizienz ist.

Eine karzinomatöse Entartung wurde bisher nur in Einzelfällen beschrieben (ZILKENS, PETERS).

2.5.6. DIFFERENTIALDIAGNOSE

Neben der Colitis ulcerosa als einer der wichtigsten Differentialdiagnosen müssen noch folgende Erkrankungen von einem Morbus Crohn abgegrenzt werden: Bei Befall des Rektums kommen in Frage: Salmonellose, Shigellose, Gonokokkenproktitis, ischämische Proktitis, Bestrahlungsproktitis, Lymphogranuloma venereum. Bei Befall des übrigen Kolons müssen außer Salmonellose, Shigellose und ischämischer Kolitis noch Amöbenkolitis, Divertikulitis, Pasteurellose (Yersinia enterocolitica), pseudomembranöse Kolitis (durch Antibiotika ausgelöst), Tuberkulose und primäre Amyloidose in die Erwägungen mit einbezogen werden. Die wichtigsten Differentialdiagnosen zu einer Ileitis und Ileokolitis Crohn sind primäre und sekundäre Darmtuberkulose, Pasteurellose, Bestrahlungsenteritis und malignes Lymphom (FAHRLÄNDER).

Eine zusätzliche röntgenologische Differentialdiagnose nennen ROSS und DEININGER: Peritonealkarzinose mit Befall der Darmwand.

Vom klinischen Bild her ergeben sich bei Befall des terminalen Ileums die Differentialdiagnosen Ulkuskrankheit, Gallenblasen- oder Pankreasaffektion, bei akutem Verlauf Appendizitis und Adnexitis.

Beim histologischen Nachweis von Granulomen müssen Boeck'sche Sarkoidose, Tuberkulose und Bilharziose abgegrenzt werden (OEHLERT).

2.6. DIAGNOSTIK

2.6.1. RÖNTGEN

Nach übereinstimmender Meinung verschiedener Autoren ist die Diagnose röntgenologisch am Ileum leichter zu stellen als bei alleinigem Kolonbefall. Im letzteren Fall ist die Differentialdiagnose zur Colitis ulcerosa unsicher. Bei totalem Kolonbefall oder nach langer Krankheitsdauer kann die radiologische Unterteilung sogar ganz unmöglich werden (ROSS, DEININGER; STROHM; VANDENBROUCKE et al.). Insgesamt liegt die Treffsicherheit der Röntgendiagnostik zwischen 70 und 85 % (ROSS, DEININGER). Zum Nachweis der Veränderungen im terminalen Ileum sind sowohl eine Dünndarmpassage als auch ein Dickdarmkontrasteinlauf mit retrograder Darstellung der letzten Ileumschlinge erforderlich. WENZ et al. und STROHM halten die üblicherweise durchgeführte Magen-Darm-Passage mit mehreren Nachdurchleuchtungen für ungenügend zur Beurteilung des Dünndarmes. Sie fordern bei jedem frischen Verdacht auf Morbus Crohn zusätzlich die gezielte Doppelkontrastdarstellung des Dünndarms nach Sellnik (1971). Hierbei kann über eine Duodenalsonde mit ca. 200 ml Bariumbrei und anschließender Luftinsufflation der gesamte Dünndarm innerhalb von 15 - 20 Minuten gefüllt und übersichtlich dargestellt werden.

Nach WENZ et al. sind bei Verdacht auf Morbus Crohn insgesamt folgende Röntgenuntersuchungen durchzuführen:

1) Abdomenübersichtsaufnahme
2) Magen-Darm-Passage
3) Dünndarmkontrasteinlauf nach Sellnik
4) Dickdarmkontrasteinlauf
5) Fistelfüllung
6) evtl. Angiographie
7) Ergänzung nach VANDENBROUCKE et al.:
   i.v. Pyelogramm zum Ausschluß einer Hydronephrose

Die röntgenologischen Kriterien des Morbus Crohn im Dünndarm: Die groben Formveränderungen ergeben sich durch die Neigung zur fibrotischen Wandverdickung mit Stenosierung des Lumens. So sind evtl. schon auf der als erste röntgenologische Maßnahme empfohlenen Abdomenübersichtsaufnahme indirekte Zeichen einer Stenosierung zu erkennen, nämlich geblähte Darmschlingen und Spiegelbildungen. Eine in der Kontrastdarstellung stenosierte, starre und verkürzte Darmschlinge wird als "string sign" bezeichnet. Eine solche Schlinge kann durch die Mitbeteiligung des Mesenteriums und dessen Verdickung in Form einer sogenannten "Omega-Schlinge" fixiert sein (VANDENBROUCKE et al.; WENZ et al.). Verbreiterung der Kerkring'schen Falten und Vergrößerung der Distanz zur benachbarten Darmschlinge sind Ausdruck des submukösen Ödems mit Wandverdickung, Schleimhautschwellung und Elastizitätsminderung (WENZ et al.).

Typisch ist für den Morbus Crohn die segmentale Anordnung der pathologischen Veränderungen mit mehr oder weniger scharfer Abgrenzung zum benachbarten gesunden Bereich. Man bezeichnet die veränderten Bezirke als "skip lesions", die unveränderten als "skip areas".

Bei Betrachtung der Schleimhautzeichnung ergeben sich Konturunregelmäßigkeiten und grob-höckerige Verformung der Schleimhaut, die als Kopfsteinpflasterrelief imponiert. Dieses ist Ausdruck der miteinander kommunizierenden Ulzera und Fissuren, zwischen denen Schleimhautinseln stehenbleiben. Zu dem unruhigen Bild tragen noch Granulationen, vergröberte Lymphfollikel und das entzündliche Ödem bei (WENZ et al.).

Manchmal prägen sich diese Veränderungen in charakteristischer Anordnung aus, der sogenannten Bodart'schen Trias. Hier ist einem stenosierten Darmsegment ein

folgendermaßen verändertes Segment vorgeschaltet: Es ist an der Seite des Mesenterialansatzes verkürzt und starr, an der gegenüberliegenden Seite divertikelartig ausgesackt (sogenannte Pseudodivertikel) (WENZ et al.). Das dritte Merkmal wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben: Einmal wird die Ausprägung eines Pflastersteinreliefs im stenosierten Segment angegeben (TRUX, KOCH), von WENZ et al. wird das typisch veränderte als Intermediärsegment bezeichnet und ein vorgeschaltetes, unverändertes Segment dazugerechnet.

Bei alleinigem Kolonbefall ist die röntgenologische Differentialdiagnose zur Colitis ulcerosa wie bereits erwähnt schwieriger. Die aphthoiden Ulzera zeigen sich en face als Kontrastmittelbreiflecken, evtl. von einem ödematösen Hof umgeben, im Profil als feine Spiculae. Die Ulzera verlaufen oft longitudinal mit Querverbindungen und dazwischenliegenden Schleimhautinseln, so daß es wie im Dünndarm zur Ausprägung eines Pflastersteinreliefs kommt (ROSS, DEININGER). Durch die narbige Schrumpfung im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zu Bildern kommen, die dem Intermediärsegment der Bodart'schen Trias im Dünndarm entsprechen. In fortgeschrittenen Fällen kann es zum totalen Haustrierungsverlust der befallenen Kolonabschnitte kommen. Die hochgradige Stenosierung stellt oft eine schwierige Differentialdiagnose zu Tumoren dar. Typisch ist auch im Kolon die segmentale, asymmetrische Anordnung der Läsionen. Der Morbus Crohn bevorzugt die rechte Kolonhälfte und im jeweiligen Darmsegment die Seite des Mesokolonansatzes. Bei mehrsegmentalem und typisch lokalisiertem Befall bereitet der Morbus Crohn kaum differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Die Abgrenzung gegen die Colitis ulcerosa kann allerdings bei linksseitigem oder totalem Kolonbefall schwierig bis unmöglich sein.

Für die Beurteilung von Dünn- und Dickdarm gilt, daß in die (differential-)diagnostischen Überlegungen die Neigung des Morbus Crohn zur Fistelbildung miteinbezogen wird. Nach ROSS und DEININGER besteht bei Nachweis einer äußeren Fistel der Verdacht auf Morbus Crohn, während eine nachgewiesene innere Fistel die Diagnose sichert.

Die nur bedingte Rückbildungsfähigkeit der röntgenologischen Veränderungen trägt dazu bei, daß beim Morbus Crohn Schub- und Remissionsphasen schwieriger voneinander abzugrenzen sind als bei der Colitis ulcerosa (FAHRLÄNDER). Im Falle einer Befundbesserung kann nur durch langfristige Verlaufsbeobachtungen erfaßt werden, daß die Pflastersteinveränderungen flacher werden und weiter auseinanderrücken (ROSS, DEININGER).

Zur Angiographie: Zwischen 1965 und 1970 wurde diese Untersuchungsmethode durch mehrere Veröffentlichungen in die Diskussion gebracht. In der Anfangsphase des Morbus Crohn wird eine Hypervaskularisation der betroffenen Segmente, in den späteren Stadien eine Minderdurchblutung beobachtet. Nach WENZ et al. kann durch diese Methode allerdings kein typisches Gefäßbild der Erkrankung herausgestellt werden. Die Untersuchung ist höchstens in Einzelfällen zur Lokalisation einer Blutungsquelle nützlich.

2.6.3. ENDOSKOPIE

In jedem Fall sollte eine Rektoskopie durchgeführt werden, da 70 % der Patienten mit Morbus Crohn anale oder rektale Manifestationen aufweisen (ADAMI, EWE). Zu nennen sind hier Fissuren, Fisteln und Abszesse, an der Schleimhaut aphthoide Läsionen, später dann solitäre Ulzera in mehr oder weniger entzündlich veränderter

Schleimhaut. Auffällig ist die verdickte, feste, meist blasse Schleimhaut - nach STROIM spricht eine gerötete Schleimhaut gegen Morbus Crohn. Bei jeder Rektoskopie sollten Biopsien entnommen werden, auch bei makroskopisch unauffälliger Schleimhaut. Denn histologisch können oft trotzdem schon Granulome oder Kryptenabszesse nachgewiesen werden (ADAMI, EWE; BELOHLAVEK et al.; TRUX, KOCH). VANDENBROUCKE gibt dazu folgende Zahlen an: Bei 50 - 60 % der Patienten mit Ileokolitis Crohn ist die Rektumschleimhaut makroskopisch unauffällig, aber bei einem Drittel von ihnen ist der histologische Befund typisch oder verdächtig auf Morbus Crohn. Wichtig sind vor jeder Rektoskopie die Inspektion des Analgebiets und die digital-rektale Untersuchung (FRÜHMORGEN, FUCHS). Die weiteren Feinheiten des endoskopischen Bildes sind im Rektum genauso wie in den höhergelegenen Darmabschnitten (Beschreibung siehe unten).

In weit fortgeschrittenen, chronischen Fällen ist die rektoskopische Differentialdiagnose Morbus Crohn - Colitis ulcerosa praktisch unmöglich. Die Schleimhaut ist dann vollkommen ulzeriert und schleimig-eitrig belegt (VANDENBROUCKE).

Nach Möglichkeit sollte eine hohe Koloskopie mit Inspektion auch des terminalen Ileums einschließlich Biopsie-Entnahmen durchgeführt werden. Es zeigt sich - je nach Stadium der Erkrankung - folgendes Bild (MATEK, FRÜHMORGEN): Im Frühstadium sind aphthoide Läsionen und fleckförmige Rötungen der Schleimhaut im Wechsel mit unauffälligen Bezirken typisch. Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa sind Kontaktblutungen seltener. Im floriden Stadium finden sich solitäre Ulzera, Fissuren und Fisteln. Die Fissuren verlaufen typischerweise in Längsrichtung des Darmes und stehen untereinander

netzförmig in Verbindung. Dadurch, daß zwischen ihnen Schleimhautinseln stehenbleiben, ergibt sich das Bild des Pflastersteinreliefs, das auch röntgenologisch gesehen wird. Es kommt verstärkt zum Ausdruck durch ödematöse Entzündungsreaktionen der Schleimhaut (OTTENJANN, ELSTER). Die Schleimhautinseln haben z.T. den Aspekt von Pseudopolypen. Im Spätstadium herrschen narbige Veränderungen vor. Es kommt, da die tieferen Darmwandschichten in die Entzündung mit einbezogen sind, zu Verziehungen, Deformationen und Stenosierungen. Letztere rufen oft eine Ileussymptomatik hervor und zwingen zum operativen Eingriff. Das Pflastersteinrelief bleibt weiter erhalten, jetzt narbig fixiert durch Schrumpfung tieferer Schichten.

In allen Stadien ist die Diskontinuität, die unregelmäßige Verteilung der pathologischen Veränderungen charakteristisch. Selbst bei Erkrankung des gesamten Kolons finden sich endoskopisch immer unauffällige Schleimhautinseln (FRÜHMORGEN, FUCHS).

Bei jedem Patienten mit Morbus Crohn sollte routinemäßig eine Gastroskopie mit Probeentnahmen durchgeführt werden. Das endoskopische Bild bei Befall des Magens ist nach BUHR et al. unspezifisch.

2.6.3. BIOPSIE

Nach Möglichkeit sollten bei jeder endoskopischen Untersuchung Gewebsproben zur histologischen Begutachtung entnommen werden . (Zur histologischen Charakterisierung siehe 2.4.2.)

Die Forderung nach dem Nachweis von Granulomen führt dazu, daß nur in etwa 20 % der Fälle die Diagnose Crohn histologisch gesichert werden kann. (BELOHLAVEK et al.; FRÜHMORGEN, FUCHS); nach MATEK und FRÜHMORGEN sogar nur in 14,6 %; nach BORCHARD in 30 %; nach HERMANEK et al.

in 20 - 40 %. Dies gilt auch, wenn gezielt aus makroskopisch veränderten Bezirken Gewebsproben entnommen werden (BELOHLAVEK et al.). Ein entscheidendes Hindernis ist, daß die bei Koloskopien verwendeten Biopsiezangen nicht über die Muscularis mucosae hinausreichen, während die Granulome bevorzugt in tieferen Schichten zu finden sind. Aber auch in Resektionspräparaten gelingt der Granulomnachweis nach FRÜHMORGEN und FUCHS nur in 70 - 80 %. Trotzdem sollten regelmäßig Biopsien aus verdächtigen Bezirken entnommen werden (BELOHLAVEK et al.).

Aus MATEK, FRÜHMORGEN:
Histologische Ergebnisse bei endoskopischer Diagnose: Morbus Crohn des Kolons (n = 206)

Granulome	14,6 %
keine Granulome, aber mit der endoskopischen Diagnose vereinbar	26,2 %
unspezifische Entzündung bzw. normale Mukosa	59,2 %

Um in den Fällen ohne Granulomnachweis zu einer fundierteren Diagnose zu kommen, werden verschiedene Wege vorgeschlagen.
Zunächst für den Kliniker:
Bei der Rektoskopie können größere und tiefgreifendere Biopsien entnommen werden als bei der Koloskopie. Deshalb sind Probeexzisionen aus dem Rektum nach STROHM oft sinnvoller als höher entnommene. Da die histologischen Veränderungen den makroskopisch erkennbaren zeitlich vorausgehen, sollte man auch aus endoskopisch unauffälliger Schleimhaut biopsieren, wenn Verdacht auf Morbus Crohn besteht (ADAMI, EWE; BELOHLAVEK et al.; STROHM; TRUX, KOCH).

OEHLERT schlägt die zusätzliche Beurteilung einer Leber-

biopsie vor, da die Leber in ca. 80 % mitbeteiligt ist. Als verwertbarer Hinweis auf Morbus Crohn gilt eine granulomatöse Hepatitis mit entzündlich veränderten Portalfeldern und destruierten Gallengängen, ebenso eine destruierende, z.T. sklerosierende Cholangitis mit deutlicher Gewebseosinophilie. OEHLERT gibt an, daß bei einer größeren Anzahl von Patienten mit klinisch uncharakteristischen Erscheinungen die Diagnose Crohn durch eine Leberbiopsie gesichert wurde. In anderen Fällen äußerte der Pathologe aufgrund der Leberhistologie den Verdacht auf Morbus Crohn, der teilweise dann klinisch bestätigt wurde.

Zu erwähnen sind jetzt noch zwei Vorschläge für die Pathologen:
MORSON (zitiert bei VANDENBROUCKE) stützt sich beim Fehlen von Granulomen auf folgende Kriterien des Morbus Crohn:

- Wandverdickung
- lymphoide Hyperplasie
- Lymphangiektasien
- pylorusähnliche Drüsenmetaplasie
- tiefe Fissuren

Schließlich sei das von HERMANEK et al. aufgestellte Flußdiagramm beschrieben. Es wurde entwickelt, um bei der bioptischen Erstdiagnose in der aktiven Phase Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zu differenzieren. Vier für Morbus Crohn typische Einzelkriterien:

1) Epitheloidzellgranulome,
2) Neutrophile Granulozyten bei normalem Becherzellgehalt,
3) Diskontinuierliche Entzündung,
4) Disproportionierte Entzündung,

werden nacheinander begutachtet und als vorhanden oder nicht vorhanden eingeordnet. Lassen sich durch diese

Stufen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa noch nicht eindeutig trennen, so bleibt die Möglichkeit der Biopsie-Wiederholung aus demselben Segment nach 14-tägiger Therapie mit Salazosulfapyridin. Bei einer Colitis ulcerosa ändert sich in diesem Zeitraum entsprechend ihrem phasenhaften Verlauf das histologische Bild. Dagegen zeigt ein Morbus Crohn unter diesen Bedingungen praktisch nie eine Änderung.

Natürlich müssen Biopsien, die so beurteilt werden sollen, gewisse Voraussetzungen erfüllen. Deshalb stellt HERMANEK folgende Forderungen an den Endoskopiker:

- Biopsien zur Erstdiagnose in akuter Phase, nicht in Remission entnehmen
- Biopsien aus mehreren Segmenten, besonders solchen mit makroskopisch wechselndem Aspekt
- aus einem Darmsegment (10 cm) stets mehrere (3 - 6) Biopsien, und zwar sowohl aus ulzeröser Läsion, als auch aus nichtulzeröser, entzündeter, als auch aus makroskopisch normaler Schleimhaut
- vor allem im Rektum auch Submukosa miterfassen

2.6.4. LABOR

Die Laborparameter sind nicht krankheitsspezifisch, sie zeigen lediglich die entzündliche Aktivität an. Es finden sich eine beschleunigte Blutkörperchensenkungsreaktion, eine Leukozytose, eine Linksverschiebung der neutrophilen Granulozyten, eine Thrombozytose, eine Verminderung des Serumeiweiß, besonders der Albumin-Fraktion, oft eine Erhöhung der Alpha $_2$ - Globulin-Fraktion. Hinzu kommt meist eine Anämie, die überwiegend

hypochrom durch Eisenverlust, nur selten hyperchrom durch sekundären Folsäuremangel ist. Bei Dünndarmbefall kommt es je nach Lokalisation zu Resorptionsstörungen für Laktose, Vitamin B_{12}, die fettlöslichen Vitamine A, D und E. Zum Teil ist dies auch durch den Verlust von Pankreasenzymen über den Darm verursacht. Als Folge des Eiweißmangels können Ödeme auftreten. Auf eine Leberbeteiligung weisen meist pathologisch erhöhte Werte für SGOT, SGPT und/oder Alkalische Phosphatase hin.

Auf jeden Fall sollten durch Stuhluntersuchungen infektiöse Ursachen für eine Diarrhoe ausgeschlossen werden.

Es wird immer wieder darauf hingewiesen, wie wichtig gerade beim Morbus Crohn die mosaikartige Zusammensetzung der Diagnose aus den Befunden aller diagnostischen Teilbereiche ist (BORCHARD; OEHLERT; STROHM). LENNARD-JONES gibt an, welche Gruppierungen von Kriterien zur Diagnose Crohn führen können. Sind in der Biopsie Granulome nachweisbar, so genügt zusätzlich eines der folgenden sieben Kriterien zur Stellung der Diagnose Crohn. Beim Fehlen von Granulomen müssen drei der sieben Kriterien erfüllt sein.

Diagnostische Kriterien nach LENNARD - JONES:

A) Radiologische, endoskopische oder operative Kriterien
   1) Diskontinuierliche Erkrankung
   2) Ileumbeteiligung
   3) Vorhandensein tiefer Schleimhautrisse

B) Darm- und Hautbefall
   4) Enterokutane Fisteln
   5) Chronische Analerkrankung

C) Histologische Befunde
   6) Normaler Schleimgehalt der Becherzellen im entzündlichen Gebiet
   7) Lymphfollikel in Mukosa und Submukosa

2.7. THERAPIE

Während CROHN eine medikamentöse Therapie für ineffektiv hielt und seine 14 Patienten alle operierte, besteht heute Einigkeit darüber, daß der Morbus Crohn primär konservativ angegangen werden soll. Chirurgische Eingriffe sind nur bei Komplikationen der Erkrankung bzw. bei Versagen aller konservativen Möglichkeiten indiziert. Zu bedenken ist, daß es bisher keine kurative Therapie gibt. Der unberechenbare Verlauf führt immer wieder zu therapeutischen Problemen.

2.7.1. KONSERVATIVE THERAPIE

Ihr Ziel ist es, die Erkrankung aus dem aktiven in ein inaktives, sogenanntes ausgebranntes Stadium zu überführen (KRIEG et al.; KÜMMERLE et al.). Eine kausale Therapie kann es (noch) nicht geben, da Ätiologie und Pathogenese ungeklärt sind. Mit folgenden Medikamenten bzw. Methoden konnten bisher positive Ergebnisse erzielt werden.

Salazosulfapyridin (SASP) ist eine Verbindung aus 5-Aminosalizylsäure und dem Sulfonamid Sulfapyridin. In diese Komponenten wird es erst im Dickdarm bakteriell gespalten. Der Mechanismus der therapeutischen Effektivität auf die erkrankte Darmwand konnte bisher nicht geklärt werden (MILLER - 57). Die durchschnittliche Tagesdosis liegt bei 2 - 3 g, unter 2 g zeigt sich keine Wirkung, über 4 g treten gehäuft Nebenwirkungen auf. Diese sind in den meisten Fällen auf den Sulfonamid-

Anteil zurückzuführen. Es werden sowohl allergische, dosisunabhängige als auch toxische, dosisabhängige Nebenwirkungen beobachtet. (s. Abb. 1)

allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen	Fieber Arthralgien Lupus-erythematodes-Syndrom Vaskulitis Serumkrankheit anaphylaktischer Schock
Haut	allergische Exantheme Erythema multiforme exfoliative Dermatitis und Epidermolyse Photosensibilisierung Alopezie
Knochenmark	Leukopenie, Thrombopenie Agranulozytose aplastische Anämie
Erythrozyten	hämolytische Anämie Heinz-Körper-Bildung Methämoglobinämie
Augen	periorbitales Ödem konjunktivale Injektion
Abdominalorgane	Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen Stomatitis blutiger Durchfall Störung der Folsäure- und Digoxin-Resorption toxische Leberschädigung (Hepatitis) Pankreatitis
Herz	Myokarditis, Perikarditis
Lunge	eosinophiles Lungeninfiltrat fibrosierende Alveolitis Asthma bronchiale
Nieren	Kristallurie (Verstopfung der Tubuli) Hämaturie, Proteinurie toxische Nephrose Anurie
Hoden	Hemmung der Spermiogenese
Zentralnervensystem	Kopfschmerzen, zum Teil migräneartig Benommenheit, Schwindel, Ohrensausen Neuropathie mit Ausfällen im Bereich der Hinterstränge Geschmacksstörungen Hörstörungen depressive Reaktionen, Halluzinationen
harmlose Begleiterscheinungen	gelb-orange Verfärbung des Urins im alkalischen Bereich »Zyanose« der Haut ohne Met- oder Sulfhämoglobinämie und ohne Beeinträchtigung des Sauerstofftransportes

Abb. 1. Nebenwirkungen der Therapie mit Salazosulfapyridin (aus MILLER - 58)

Da die meisten Nebenwirkungen in den ersten 8 - 12 Wochen der Medikamenteneinnahme auftreten, muß besonders am Anfang engmaschig kontrolliert werden. Hämoglobin, Leukozyten- und Thrombozytenzahl sollen in 1 - 2wöchigen Abständen - bei klinischem Verdacht auf Nebenwirkungen auch häufiger - bestimmt werden.

Über die neuerdings auch mögliche rektale Applikation gibt es noch keine großen Erfahrungen.

Prednison: Es wird besonders bei akuten und schweren Verlaufsformen eingesetzt, allein oder in Kombination mit Salazosulfapyridin. Die Wirkung der rektalen Applikation ist erwiesen; hierbei wird der Steroideffekt

mit geringeren Nebenwirkungen als bei oraler Applikation erreicht (ADAMI, EWE). Als Kontraindikationen für Steroide nennen PABST und WAGNER Fisteln, Abszesse und Konglomerattumoren.

Azathioprin wird unter der Annahme einer Autoimmungenese eingesetzt.

Die totale parenterale Ernährung (TPE) hat bei fulminanten Verläufen, in der prä- und der postoperativen Phase durch Ruhigstellung des Verdauungstraktes gute Ergebnisse erbracht. In einer Flüssigkeitsmenge von 2.500 - 3.500 ml werden mindestens 30 kcal/kg Körpergewicht täglich zugeführt. Der Hauptenergieträger ist nach WEDERSHOVEN und WIENBECK Glukose, nach PETERS soll sie teilweise durch Glukoseaustauschstoffe ersetzt werden. Zusätzlich werden l-Aminosäuren-Gemische (mindestens 60 g/Tag) und - bei geplanter mehr als 14-tägiger Dauer der parenteralen Ernährung - Fettemulsionen gegeben. Alle Bestandteile müssen gleichzeitig zentralvenös infundiert werden.

Elementar-orale Diät (ED, Synonym Astronautenkost):
Definition: Eine Elementardiät ist eine flüssige, vollständig resorbierbare, ballaststofffreie Nahrungsform, die aus chemisch definierten, einfachen Nahrungsbausteinen wie Oligosacchariden, Aminosäuren, essentiellen Fettsäuren und mittelkettigen Triglyzeriden unter Zusatz von Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen besteht (WEDERSHOVEN, WIENBECK).
Diese Nahrung kann fast vollständig schon im oberen Dünndarm resorbiert werden, was zu einer Ruhigstellung der tieferen Darmabschnitte und einer Abnahme von Stuhlfrequenz und -volumen führt. Der verringerte Darminhalt kann auch Stenosen passieren, so daß ein Subileus keine Kontraindikation darstellt. Durch den hohen Kohlenhydratanteil (bis zu 90 % der Kilocalorien) haben diese Diäten eine hohe Osmolarität, die wäßrige Durchfälle und Blähun-

gen verursachen kann. Dies soll durch einschleichende Dosierung - sowohl was die Gesamtmenge als auch was die Konzentration betrifft - vermieden werden.

Antibiotika sollen nach ADAMI und EWE nur bei bakteriellen Superinfektionen bzw. bei fulminanten Verläufen, nach APPEL und MENZEL auf jeden Fall vor und nach Proktokolektomie gegeben werden.

Metronidazol, Ornidazol und Dapsone werden zur Reduktion der anaeroben Darmflora eingesetzt.

Cromoglicinsäure wird unter der Prämisse eines allergischen Geschehens eingesetzt in wesentlich höherer Dosierung (1g/Tag) als beim Asthma bronchiale.

Von den genannten Methoden sind Antibiotika, Cromoglicinsäure, Metronidazol, Ornidazol und Dapsone noch nicht ausreichend geprüft. Auch totale parenterale Ernährung und Elementardiät wurden noch nicht in kontrollierten Studien eingesetzt. Lediglich die drei erstgenannten Medikamente - Salazosulfapyridin, Prednison und Azathioprin - wurden in der National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS) in den USA (1972 - 78) erfaßt. SINGLETON und BEST berichten über die Ergebnisse der Studie. Die Wirksamkeit von Salazosulfapyridin und Prednison bei Morbus Crohn konnte bewiesen werden. Azathioprin dagegen erwies sich als unwirksam und zu toxisch. Von einigen Autoren wird es dennoch als ultima ratio für Einzelfälle angegeben, z.B. bei einer Prednison- induzierten Remission, die nur unter zu hohen Kortikoiddosen aufrechterhalten werden kann (ADAMI, EWE; MALCHOW - 49; MALCHOW, DÖLLE). In der Crohn-Studie zeigte sich die Tendenz, daß bei ausschließlichem Dünndarmbefall Prednison, bei ausschließlichem Dickdarmbefall Salazosulfapyridin das überlegene Medikament ist. Daraus kann aller-

dings nicht geschlossen werden, daß umgekehrt überhaupt keine Wirkung zu verzeichnen wäre. Eine rezidivverhütende Wirkung konnte bei Testung gegen Placebo für keines der drei Medikamente nachgewiesen werden.

Der von BEST für die amerikanische Crohn-Studie entwickelte Aktivitätsindex (Crohn's Disease Activity Index - CDAI) wird auch von anderen Autoren empfohlen. Er setzt sich aus subjektiven und objektiven Kriterien zusammen, die mit verschiedenen Faktoren multipliziert werden. Gewertet werden die Aussagen des Patienten zu Stuhlfrequenz, Bauchschmerzen und Allgemeinbefinden, der Hämatokrit, das Körpergewicht, eine eventuell notwendige symptomatische Durchfallbehandlung sowie Untersuchungsbefunde: der Nachweis einer abdominellen Resistenz und das Vorhandensein von Symptomen wie Haut-, Augen-, Gelenkbeteiligung, Fistelbildung. Die Punktzahl sollte vor Therapiebeginn festgelegt werden. Resultieren mehr als 150 Punkte, so liegt eine akute Exazerbation vor.

Für diese Situation macht MALCHOW (49) folgenden Therapievorschlag: Salazosulfapyridin und Prednison kombiniert für 6 Wochen, wobei Salazosulfapyridin durchgehend in einer Dosierung von 3 g gegeben, Prednison nach Beginn mit 48 mg einmal wöchentlich reduziert wird bis auf 12 mg täglich. Ist nach dieser Zeit eine Remission eingetreten (CDAI unter 150), so ist eine Langzeittherapie zu diskutieren. Liegt der CDAI weiterhin über 150, soll nach MALCHOW das oben beschriebene Schema noch einmal wiederholt werden, evtl. mit verdoppelter Prednison-Dosis. Bei Ansprechen auf diese Therapie, aber sofortiger Verschlechterung bei Dosisreduktion, hält er - wie bereits erwähnt - einen Versuch mit Azathioprin für gerechtfertigt.

BLÄKER et al. empfehlen Azathioprin bei Kindern, wenn in schweren Fällen die Therapie mit Salazosulfapyridin

und Prednison versagt, bzw. wenn bei leichteren Verläufen extraintestinale Symptome das Krankheitsbild beherrschen. Darüber hinaus geben sie das Immunsuppressivum zur präoperativen Vorbereitung und zur postoperativen Rezidivprophylaxe.

Als Alternative oder in Kombination mit diesen Maßnahmen kommen bei schwer zu beherrschenden akuten Exazerbationen totale parenterale Ernährung und Elementardiät in Frage. Z.B. machte BUCHMANN auf dem Internationalen Kongreß für Gastroenterologie in Hamburg (1980) folgenden Vorschlag: für 5 Wochen Elementardiät und zusätzlich Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Metronidazol. Eine Indikation für alleinige Elementardiät ist in der Zeitspanne zwischen Verdacht auf Morbus Crohn und endgültiger Diagnosesicherung gegeben (MALCHOW - 49; MALCHOW, DÖLLE). Verschiedene Autoren beobachteten unter der Behandlung mit einer Elementardiät Spontanverschlüsse von Fisteln (KOCH, BELOHLAVEK, BERG; PETERS; TRUX, KOCH; WEDERSHOVEN, WIENBECK). Dies tritt oft erst nach Monaten ein - nach WEDERSHOVEN und WIENBECK ist die ausschließliche Ernährung mit einer Elementardiät maximal 4 - 6 Monate sinnvoll.

Eine Langzeittherapie wie bei Colitis ulcerosa ist wohl nach den Ergebnissen der amerikanischen Crohn-Studie nicht mehr gerechtfertigt. MALCHOW (49) und STROHM geben für ein Jahr nach einem akuten Schub 8 - 10 mg Prednison und 3 g Salazosulfapyridin täglich und führen nach einem Jahr eine Kontrolluntersuchung durch. Bei eingetretener Besserung wird Prednison ausschleichend abgesetzt (alle 2 Wochen Reduktion um 2 - 2,5 mg). Ist nur der Dünndarm befallen, wird auch Salazosulfapyridin abgesetzt, ist nur der Dickdarm befallen, wird es in gleicher Dosierung zunächst weiter gegeben. MALCHOW plädiert trotz der amerikanischen Ergebnisse für eine Langzeittherapie mit Salazosulfapyridin und / oder

Prednison (48).

Meistens ist zusätzlich zu der genannten noch eine symptomatische Therapie erforderlich. Als unterstützende Medikamente kommen Antidiarrhoika, Spasmolytika und Sedativa in Frage. Eine Substitutionsbehandlung muß je nach Symptomatik - besonders bei Dünndarmbefall - mit Eisen, Folsäure, Vitamin B_{12}, A, D, E, Pankreasenzymen, Blut und Eiweiß durchgeführt werden. Bei Gallensäurenverlustsyndrom erweist sich die Gabe von Cholestyramin als nützlich.

Die rektale Applikation von Salazosulfapyridin oder Prednison ist nur bei linksseitigem Kolonbefall sinnvoll. Durch Röntgenuntersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Medikamente mindestens das Colon sigmoideum, meistens das Colon descendens erreichen (MÜLLER - WIELAND).

2.7.2. OPERATIVE THERAPIE

Unabhängig von der Art der konservativen Therapie müssen sich 70 - 80 % aller Morbus-Crohn-Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt ihrer Erkrankung einer größeren Operation unterziehen (KRIEG et al.; MÖRL et al.). Hierbei sind kleinere Eingriffe wie Fistel- und Abszeßspaltungen nicht mitgerechnet.

Absolute Operationsindikationen mit hoher Dringlichkeit sind akute Komplikationen. ADAMI und EWE nennen:

- Perforation und Peritonitis,
- toxisches Megakolon,
- schwere therapieresistente Blutung,
- akuter kompletter Ileus.

Absolute Operationsindikation mit aufgeschobener Dringlichkeit sind:

- septische Komplikationen mit toxisch-infektiösen Erscheinungen (z.B. Abszesse, gedeckte Perforation),
- Fisteln zur Harnblase,
- Ureterkompression mit Aufstauung.

Eine relative Operationsindikation ist bei Versagen der konservativen Therapie zu stellen. Solche Situationen sind z.B.:

- chronischer Ileus bzw. rezidivierende Subileus-Zustände,
- therapieresistente Fisteln,
- Konglomerattumoren,
- ausgedehnte Analfisteln mit manifester oder drohender Sphinkterinsuffizienz,
- ausgeprägte Mitbeteiligung von Haut, Augen, Gelenken,
- unbeeinflußbare Hypoproteinämie oder Anämie,
- Wachstums- und Entwicklungsstillstand bei Kindern und Jugendlichen (EWE - 17).

Auch ein postoperatives Rezidiv ist nach KÜMMERLE und KRIEG eine relative Operationsindikation; sie empfehlen dem Chirurgen hier noch größere Zurückhaltung als beim Erst-Eingriff. Ein Rezidiv wird zunächst wieder konservativ behandelt (GREWE et al.; KÜMMERLE, KRIEG).

Oft werden bei Morbus Crohn symptomatische Eingriffe notwendig wie Abszeßinzisionen und Analfistel-Operationen. Bei Abszessen ist die Spaltung in Narkose nach KARAVIAS und HÄRING absolut indiziert.

Bei akuten Komplikationen muß selbstverständlich sofort eingegriffen werden. Demgegenüber sollte bei allen rela-

tiven Operationsindikationen sehr zurückhaltend vorgegangen werden. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Internisten und Chirurgen bei der Festlegung des Operationszeitpunkts ist unerläßlich (KRIEG et al.).

Präoperativ sollte man versuchen, den Zustand des Patienten durch konservative Maßnahmen zu verbessern. Hier werden besonders totale parenterale Ernährung und Elementardiät - evtl. in Kombination - vorgeschlagen (PETERS; WEDERSHOVEN, WIENBECK). Denn die postoperative Rezidivrate erweist sich als geringer bei Patienten, die in einer inaktiven Phase operiert wurden (KÜMMERLE, KRIEG; PABST, WAGNER; VANDENBROUCKE et al.). Insgesamt wird die Rezidivrate mit bis zu 90 % angegeben (MÖRL et al.). Dieser hohe Wert ergibt sich nur bei sehr langer Beobachtungsdauer, denn das Rezidivrisiko zeigt nach HOMANN und DINEEN eine lineare Progression von 4 % / Jahr. Demgegenüber fanden GAEBEL et al. die Rezidivneigung in den ersten zwei Jahren postoperativ am größten, danach merklich geringer. HOMANN und DINEEN sowie MÜHE, GALL et al. beobachteten bei mit Steroiden behandelten Patienten, GAEBEL et al. bei Patienten mit postoperativen Wundheilungsstörungen eine höhere Rezidivrate. Nach GOLIGHER kommt es bei alleinigem Kolonbefall seltener zum Rezidiv als bei Dünndarmbefall. Bei getrennter Berechnung für jüngere und ältere Patienten ergibt sich eine wesentlich höhere Quote für Jugendliche - mindestens 80 % - gegenüber 10 - 40 % für Ältere. Diese Beobachtung - und das wesentlich geringere Entartungsrisiko als bei Colitis ulcerosa - tragen nach KÜMMERLE und KRIEG mit dazu bei, daß die Operationsindikation im allgemeinen noch zurückhaltender geworden ist. GOLIGHER möchte sogar warten, bis der Patient selbst die Operation dringend wünscht.

Die meisten Autoren sind sich darüber einig, daß die sparsame Resektion im Gesunden das Operationsverfahren der

Wahl ist (GAEBEL et al.; HOLDER; KRIEG et al.; KÜMMERLE, KRIEG; MÜHE, GALL et al.). Die früher üblichen Umgehungsanastomosen werden als obsolet angesehen, da hierbei der Entzündungsherd im Körper verbleibt. In den ausgeschalteten Darmsegmenten wurde sogar Karzinomentstehung beobachtet (HOLDER; MÜHE, GALL et al.).

Um sicher zu gehen, daß die Resektionsgrenzen entzündungsfrei sind, werden verschiedene Möglichkeiten angegeben: KARAVIAS und HÄRING halten einen Sicherheitsabstand von 10 - 20 cm ein, GAEBEL et al., MÜHE, GALL et al. sowie ZILKENS und PETERS fordern die intraoperative Schnellschnittuntersuchung, KRIEG et al. schneiden das Resektat auf zur makroskopischen Beurteilung der Ränder. Die meisten Autoren entfernen vergrößerte Lymphknoten.

PENNINGTON et al. berichten von einer retrospektiven Studie, deren Ergebnis darauf hinweist, daß möglicherweise alle diese Bemühungen um entzündungsfreie Resektionsränder ohne Effekt sind. Von 103 Patienten wurden die Präparate der Resektionsränder erneut histologisch befundet. Die Patienten wurden in Gruppen aufgeteilt - je nach dem Befall der Resektionsränder mit Morbus Crohn. Weder die Häufigkeit postoperativer Nahtinsuffizienzen noch die Rezidivquote zeigte statistisch signifikante Unterschiede - gleichgültig ob die Ränder mikroskopisch entzündungsfrei oder befallen waren. Die Autoren schließen sich deshalb der Forderung nach möglichst sparsamer Resektion an.

KRAUSE vertritt bezüglich Operationszeitpunkt und -ausdehnung einen ganz anderen Standpunkt: Nach Vergleich zweier unterschiedlich ausgedehnt resezierter Patientenkollektive kommt er zu dem Schluß, daß eine "radikale" Resektion nach den Prinzipien der Tumorchirurgie zu einem möglichst frühen Zeitpunkt nach Diagnosestellung am günstigsten ist. Er fordert mindestens

10 cm mikroskopisch freie Resektionsränder, bei Kindern sogar 15 cm im Dünndarm, 20 - 30 cm im Dickdarm. Besonders bei Kindern dringt er auf die frühe Operation, um eine normale geistige und körperliche Entwicklung zu ermöglichen.

Patienten mit Kolonbefall zeigen die günstigsten Ergebnisse, wenn sie einer Proktokolektomie mit Ileostomie unterzogen wurden. Der Entschluß zu diesem großen Eingriff fällt nicht leicht, zumal da ein kontinentes Ileostoma nach Kock bei Morbus Crohn kontraindiziert ist (APPEL, MENZEL; JACOBS, ULRICH). Bei einem erforderlichen Re-Eingriff müßte dann zuviel Darm geopfert werden. Die Problematik der Rektumexstirpation ist ja aus der Tumorchirurgie bekannt. Um die sexuellen Ausfallserscheinungen besonders bei jungen Männern zu vermeiden, können bei nicht befallenem Rektum (nach GOLIGHER in 25 - 30 %) Ileorektal- bzw. Ileosigmoidalanastomosen angelegt werden (GOLIGHER; MÜHE, GALL et al.). KRAUSE schlägt für diese Fälle eine Kolektomie mit Ileostomie und Erhaltung des Rektums vor.
MÜHE, GALL et al. führen diese Operation auch bei geringem Rektumbefall durch. So besteht später die Möglichkeit, nach Ausheilung der Entzündung im Rektum die Kontinuität des Darmes durch eine sekundäre Ileorektostomie wiederherzustellen.

Wenn ausgedehnte Dünndarmresektionen erforderlich werden, besteht die Gefahr des Kurzdarmsyndroms. Es kann - je nach Lokalisation - zu Malabsorption verschiedener Nahrungsbestandteile sowie zum Gallensäurenverlustsyndrom kommen. Evtl. wird die Substitution von Eisen, Vitamin B_{12}, A, D, E, Folsäure, mittelkettigen Triglyzeriden und Pankreasenzymen sowie die Gabe von Cholestyramin erforderlich.

Intraabdominelle Abszesse müssen entlastet und drainiert werden. Besonders gefährlich können retroperitoneale Abszesse werden: Trotz operativer Behandlung kann es über eine retroperitoneale Fibrose zur Harnleiterkompression mit nachfolgender Hydronephrose kommen. Dies erfordert dann Ureterolyse und intraperitoneale Ureterverlagerung (APPEL, MENZEL; KRIEG et al.).

Analfisteln sollen so konservativ wie möglich behandelt werden. Eine erforderliche Exzision darf nach KARAVIAS und HÄRING nie mit einer Sphinkterdurchtrennung kombiniert werden. Auf jeden Fall sollen die Exzidate histologisch untersucht werden. FAHRLÄNDER fordert, in solchen Fällen nach Möglichkeit die Rektumexstirpation zu vermeiden (in 17). Dagegen kann nach FILLER ein ausgedehntes paraanales Fistelleiden nur durch abdomino-perineale Rektumexstirpation geheilt werden. Auch MÜHE, GALL et al. berichten, daß paraanale Fisteln in etwa der Hälfte der Fälle nach Resektion des befallenen Darmabschnitts ohne weitere Maßnahmen abheilten. Sie leiten daraus die Forderung ab, daß eine lokale Fistelchirurgie bei Befall höhergelegener Darmabschnitte keinesfalls vor deren operativer Sanierung eingesetzt werden darf.

In den Fällen, wo bei einer unter Appendizitis-Verdacht durchgeführten Laparotomie die Diagnose Ileitis terminalis gestellt wird, ergibt sich die Frage, ob eine Appendektomie zu vertreten ist. Dazu finden sich in der Literatur verschiedene Stellungnahmen.
KRIEG et al. fordern bei Entzündung von Appendix und Zökum, APPEL und MENZEL sogar bei makroskopisch freiem Zökum, die Appendektomie wegen Fistelgefahr (nach APPEL und MENZEL in 50 %) zu unterlassen. Dagegen führen KARAVIAS und HÄRING immer die Appendektomie durch, außer wenn das Zökum stark mitbefallen ist. Sie halten eine

eventuelle postoperative Fistelbildung für eine Folge der Laparotomie und nicht der Appendektomie. In Übereinstimmung mit HERMANEK fordern sie die Entnahme einiger Lymphknoten zur histologischen und mikrobiologischen Untersuchung. Darüber, daß das Ileum in dieser Situation nicht berührt werden darf, besteht Einigkeit.

Das Vorgehen bei Darmperforation sollte nach APPEL und MENZEL zweizeitig erfolgen. Denn weder Übernähung und Drainage noch Resektion und Anastomose können den Patienten retten. Beim ersten Eingriff soll ein temporäres Ileostoma angelegt werden, dessen Rückverlegung nach klinischer Besserung zusammen mit der Resektion des perforierten Abschnitts erfolgt.

Für das toxische Megakolon besteht eine absolute Operationsindikation, wenn ein konservativer Therapieversuch nach 48 - 72 Stunden nicht zu einer Besserung geführt hat (APPEL, MENZEL; GRIECO et al.). Die Resektion während der akuten Krankheitsphase ist nach TURNBULL nur vertretbar, wenn weder freie noch gedeckte Perforationen nachweisbar sind. Sobald der Chirurg gedeckte Perforationen findet, soll er von der Resektion absehen und nur die Dekompression des Kolons anstreben. TURNBULL empfiehlt eine doppelläufige Ileostomie sowie zwei Kolostomien, eine im Transversum und eine im Sigma. Die Resektion oder Kolektomie kann dann nach klinischer Besserung mit wesentlich geringerem Risiko durchgeführt werden. Die multiple Fistelung nach TURNBULL als Notfallmaßnahme wird auch von vielen anderen Autoren empfohlen (z.B. APPEL, MENZEL; FILLER; KÜMMERLE, KRIEG; SOMMER, KASPER).

Wundheilungsstörungen und andere, nicht Crohn-spezifische postoperative Komplikationen sind nicht häufiger als nach vergleichbaren Eingriffen aus anderer Ursache (KRIEG et al.; KÜMMERLE, KRIEG).

Die Operationsletalität wird von KRAUSE mit 1 - 3 % angegeben; nach einer klinischen Studie von MÜHE, GALL et al. liegt sie bei 8,4 %.

Der Einfluß operationstechnischer Einzelheiten - wie Nahttechnik, Nahtmaterial, Mitnahme von Mesenterium etc. - wird zur Zeit in einer multizentrischen Studie geprüft.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der amerikanischen Crohn-Studie fanden MÜHE, GALL et al., daß die Rezidivrate durch postoperative Einnahme von Salazosulfapyridin und/oder Prednison nicht signifikant gesenkt werden kann.

Bei den Patienten mit Morbus Crohn des Magens wird in den meisten Fällen eine operative Behandlung der Magenausgangsstenose erforderlich. FRANKE et al. empfehlen - je nach Lokalisation der Stenose - die Antrumresektion mit oder ohne selektiv-proximale Vagotomie, die Billroth-I- oder die Billroth-II-Resektion des Magens.

Es liegt in der Natur einer chronischen Erkrankung, daß die betroffenen Patienten einer psychischen Führung bedürfen. Nach REINDELL und FERNER ist eine Stützungs- und Ermutigungs-, nicht dagegen eine aufdeckende, analytische Behandlung angezeigt.

Bei der Betreuung der Morbus-Crohn-Patienten ist die Zusammenarbeit der Kollegen aller beteiligten Fachbereiche unentbehrlich.

8. PROGNOSE

Der Morbus Crohn ist ein prinzipiell weder konservativ noch operativ heilbares Leiden. Operative Eingriffe können bei richtiger Indikationsstellung zwar die Prognose des einzelnen Schubes verbessern, aber dem chronisch-rezidivierenden, völlig unberechenbaren Verlauf der Erkrankung kein Ende setzen. Akute Exazerbationen können zu schwersten, lebensbedrohlichen Komplikationen führen, die Notfall-Eingriffe erzwingen. Selbst nach langen Phasen relativ geringer entzündlicher Aktivität muß immer wieder mit einem Aufflackern der Symptomatik gerechnet werden. Es wurden schon postoperative Rezidive nach mehr als 10 Jahren beobachtet.

Im Vergleich zur Colitis ulcerosa ist die Gefahr einer malignen Entartung wesentlich geringer - GREENSTEIN et al. geben eine Inzidenz von 0,3 % pro Patientenjahr an (gegenüber 0,9 % für die Colitis ulcerosa).

MALCHOW, RIKER und DIETZ fanden bei 256 Morbus-Crohn-Patienten eine 3,76-fach erhöhte Sterberate im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die Letalität nimmt mit steigendem Aktivitätsindex (nach BEST) zu.

3. COLITIS ULCEROSA

Sie ist eine der wichtigsten Differentialdiagnosen zum Morbus Crohn. Für beide Erkrankungen ist der gemeinsame Überbegriff "chronisch-entzündliche Darmerkrankungen" üblich geworden. FAHRLÄNDER zählt folgende Punkte auf, die dies rechtfertigen: Es bestehen genetische Korrelationen zwischen den beiden Krankheiten. Beide treten in den gleichen Altersklassen gehäuft auf und verlaufen meist chronisch-rezidivierend. Man findet bei beiden die gleichen extraintestinalen Begleitreaktionen. Schließlich konnte bisher weder für den Morbus Crohn noch für die Colitis ulcerosa eine eindeutige ätiologische Ursache aufgedeckt werden (18).

3.1. HISTORISCHES UND EPIDEMIOLOGIE

Die Colitis ulcerosa ist schon länger bekannt als der Morbus Crohn; sie wurde erstmals 1875 von anderen Kolitisformen abgegrenzt.

Die Häufigkeit der Erkrankung zeigt einen ersten Gipfel im frühen Erwachsenenalter, einen zweiten im höheren Alter (WATKINSON). Zur Inzidenz finden sich bei verschiedenen Autoren Werte zwischen 2,1 und 8 auf 100.000 Einwohner jährlich. Die Prävalenz liegt nach MALCHOW ebenso wie die des Morbus Crohn bei etwa 40 auf 100.000 Einwohner. MALCHOW (48), FAHRLÄNDER (19) sowie ADAMI und EWE geben eine konstante Häufigkeit an, während nach TRUX und KOCH die Häufigkeit zunimmt. Im Gegensatz zum Morbus Crohn findet sich eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts - Frauen zu Männer wie 1,5 zu 1 (WATKINSON).

Nach MALCHOW und DOMBROWSKI ist in 80 % der Fälle das Rektum und untere Kolon, in 20 % das gesamte Kolon be-

fallen, evtl. - nach TRUX und KOCH in 0,8 bis 1 % - unter Miteinbeziehung des terminalen Ileums (sogenannte "backwash ileitis").

3.2. DEFINITION

Die Colitis ulcerosa ist eine diffuse, unspezifisch entzündliche, häufig ulzeröse Erkrankung, die primär die Schleimhaut eines Teils oder des gesamten Kolons befällt und chronisch-rezidivierend über Jahre verläuft. (BELOHLAVEK et al.).

3.3. ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

Ätiologie und Pathogenese konnten bisher nicht endgültig geklärt werden. Wie dem Morbus Crohn wird der Colitis ulcerosa eine multifaktorielle Entstehung zugeschrieben. Diskutiert und erforscht werden die gleichen Faktoren wie beim Morbus Crohn. FAHRLÄNDER zitiert Familienuntersuchungen, aus denen hervorgeht, daß Morbus Crohn und Colitis ulcerosa untereinander und mit der Spondylarthritis ankylopoetica Bechterew genetisch korreliert sind (19).

3.4. PATHOLOGIE

3.4.1. MAKROSKOPISCHES BILD

Typisch ist der kontinuierliche Befall des Kolons, fast immer vom Rektum ausgehend. Die Serosa ist hyperämisch, intakt. Infolge muskulärer Verdickungen und Spasmen ist das Kolon verkürzt und sein Querschnitt vergrößert. Im Laufe der Erkrankung kann es durch Wandverdünnung und Dilatation zu Komplikationen wie Ruptur und Perforation

kommen. Die Mukosa zeigt eine hyperämische, samtartig granulierte Oberfläche mit fehlender Gefäßzeichnung, blutet leicht bei Berührung, ist ödematös und brüchig. Über Epitheldefekte kommt es zu - meist oberflächlichen - Ulzera. Reaktiv entstehen aus Granulationsgewebe sogenannte Pseudopolypen. Im weiteren Verlauf kommt es zur narbigen Abheilung der Ulzera, Schleimhautatrophie, Wandstarre und Darmschrumpfung.

3.4.2. MIKROSKOPISCHES BILD

Die Entzündung greift nur in schweren Fällen auf tiefere Darmwandschichten über, bei leichtem Befall ist sie auf die Mukosa beschränkt (BORCHARD; FAHRLÄNDER - 19). Es kommen alle Übergänge von oberflächlichen Epitheldefekten bis zu tiefen Ulzerationen vor. Die starke Blutungsneigung erklärt sich durch die Ausbildung zahlreicher kapillärer Stromagefäße. Typische Zeichen sind Kryptenabszesse, Becherzellverarmung der Drüsen und Störung der Kryptenarchitektur. Soweit bei Ulzerationen die Keimzonen am Kryptengrund erhalten bleiben, kommt es immer wieder zu Regenerationsvorgängen, die den Wiederaufbau der Schleimhaut zum Ziel haben. Die überstürzte Zellneubildung, die sich in einer gesteigerten Mitoserate zeigt, führt - im Gegensatz zum Morbus Crohn - häufig über Dysplasien zu malignen Fehlbildungen.

3.5. KLINIK

3.5.1. ANAMNESE

Das erste Symptom der Erkrankung sind meist häufige, weiche Stühle (77%). Allmählich steigert sich die Stuhlfrequenz, die Stühle werden dünnflüssiger bis wäßrig, es kommt zu Schleim-, Eiter- und Blutbeimengungen (95%). Evtl. werden Schleim und Eiter - als Beimengung oder Entleerung ohne Stuhl - bereits vor dem Auf-

treten blutiger Stühle beobachtet. In den meisten Fällen werden Tenesmen angegeben (FAHRLÄNDER - 18).

3.5.2. BESCHWERDEN

Das Leitsymptom sind blutig-schleimig-eitrige Durchfälle bis zu zwanzigmal und öfter pro Tag. Charakteristischerweise sind sie morgens am stärksten, da sich Blut und Schleim über Nacht ansammeln. Die Häufigkeit der Entleerungen ist proportional zur Schwere des Krankheitsbildes (ADAMI, EWE). Bei ausschließlichem Rektumbefall findet sich eher eine Obstipation mit wenigen harten, oft blutigen Stühlen. Abdominelle Schmerzen werden seltener als beim Morbus Crohn, Tenesmen dagegen häufiger geklagt. Im phasenhaften Verlauf der Erkrankung kommt es immer wieder zu Fieber, Tachykardie, Übelkeit, Kollapsneigung, Gewichtsabnahme. Perianale Komplikationen ergeben sich wesentlich seltener als beim Morbus Crohn.

3.5.3. KLINISCHE BEFUNDE

Die Patienten sind meist blaß und untergewichtig. Druckschmerzen im Abdomen sind je nach Ausdehnung der Erkrankung unterschiedlich ausgeprägt und lokalisiert. Läsionen der Analregion zeigen sich in 25 %. Die rektal-digitale Austastung ist meist sehr schmerzhaft für den Patienten. Der Sphinktertonus ist oft reflektorisch erhöht. Mit dem Finger lassen sich die Granulierung der Schleimhaut und evtl. Blut - oder Schleimauflagerungen erkennen. Fieber und Tachykardie kennzeichnen schwere Schübe.

3.5.4. VERLAUF

In der Regel verläuft die Colitis ulcerosa in Schüben mit längeren Remissionsphasen - nach EDWARDS und TRUELOVE in 60 - 75 % (zitiert bei ADAMI, EWE), nach

MALCHOW und DOMBROWSKI in 85 %. In 4 - 10 % kommt es nur zu einer einmaligen akuten Attacke mit anhaltender Remission. 5 - 10 % der Fälle zeigen einen chronischen Verlauf mit dauernder entzündlicher Aktivität ohne Remission.

Man kann drei Schweregrade unterscheiden, wobei das klinische Bild meist mit der Ausdehnung des Darmbefalls parallel geht. Nach LENNARD - JONES (zitiert in 18) werden folgende Kriterien zur Beurteilung der Schwere eines Schubes herangezogen: Temperatur, Pulsfrequenz, Anzahl der Stuhlentleerungen, Hypalbuminämie, Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsreaktion, Röntgenbefund.
Bei einem leichten Schub zeigt der Patient keine Allgemeinsymptome und hat weniger als viermal Stuhlgang pro Tag (Häufigkeit nach ADAMI und EWE 65 %). Ein mittelschwerer Schub ist durch deutliches Krankheitsgefühl, Tenesmen, Temperaturen bis 38° C, bis zu 8 blutig-schleimige Durchfälle pro Tag und Gewichtsverlust gekennzeichnet (in 20 %). In 15 % der Fälle kommt es zu schweren, fulminanten Exazerbationen mit profusen blutigen Durchfällen, Temperaturen über 39° C, Tachykardie über 100 pro Minute, Hypoproteinämie, hypochromer Anämie und druckschmerzhaftem Abdomen. Die Schübe verlaufen in der Regel leicht bei Proctocolitis oder Proctosigmoiditis ulcerosa, mittelschwer bei linksseitiger und schwer bei subtotaler oder totaler Colitis ulcerosa.

Erleidet ein Patient plötzlich einen schwereren Schub als bisher, so muß mit einer weiteren Ausbreitung der Erkrankung gerechnet werden. Diese erfolgt von distal nach proximal.

Die leichteste Manifestationsform der Colitis ulcerosa ist die Proctitis ulcerohaemorrhagica, bei der die

Schleimhautveränderungen auf die distalen 8 - 14 cm des Rektums beschränkt sind. Nach ADAMI und EWE kommt es dabei in 10 % zur Ausbreitung auf höhergelegene Darmabschnitte.

Ebenso wie beim Morbus Crohn scheint der Verlauf durch eine Schwangerschaft kaum beeinflußt zu werden (HOLTER-MÜLLER, WEIS).

3.5.5. KOMPLIKATIONEN

Zu den Dickdarmkomplikationen zählen anorektale Fissuren, Abszesse und Fisteln, rektovaginale Fisteln, benigne Strikturen, Kolonperforation, toxisches Megakolon und Karzinomentstehung.

Die anorektalen Läsionen sind wie gesagt seltener als beim Morbus Crohn - in 25 gegenüber 75 %. Zu einer Kolonperforation kommt es in 2 - 14 % der Fälle, am häufigsten im Sigma lokalisiert. Die Perforationsgefahr ist besonders groß bei totalem Kolonbefall und bei schweren Schüben und ist bei den ersten Schüben größer als später.

Die gefährlichste Komplikation ist das toxische Megakolon, dessen Häufigkeit FAHRLÄNDER mit 9,5 - 20 % angibt. GRIECO et al. geben dagegen nur eine Häufigkeit von 1 - 2,5 % an. In bis zu 40 % kommt es zur Perforation, in 30 % zum Tod. (Beschreibung der Klinik des toxischen Megakolon siehe in Kapitel Morbus Crohn)

Die Colitis ulcerosa gilt als Präkanzerose. Häufig kommt es zu multilokulärem Karzinomwachstum. Das Risiko steigt mit der Dauer der Erkrankung, zumindest bei ausgedehntem Befall - bei der reinen Proctitis ulcerohaemorrhagica besteht gegenüber der übrigen Bevölkerung kein erhöhtes Risiko (MILLER, PEERENBOOM; WATKINSON). WATKINSON gibt

eine Methode an, nach der das Risiko pro Patientenjahr berechnet wird. In den ersten 10 Jahren der Erkrankung besteht ein Risiko von 0,4 %, in den nächsten 10 Jahren von 2 %, bei über 20-jährigem Verlauf von 5,8% pro Patientenjahr. GREENSTEIN et al. geben eine Gesamtinzidenz von 0,9 % pro Patientenjahr an. Bei Beginn der Erkrankung im Kindesalter ist das Risiko höher als bei späterem Beginn (MALCHOW, DOMBROWSKI).

An Systemkomplikationen sind zunächst die gleichen extraintestinalen Manifestationen zu nennen wie beim Morbus Crohn. Erythema nodosum, Iritis etc. kommen allerdings in geringerer Häufigkeit vor.

Mit einer Leberbeteiligung ist in einem hohen Prozentsatz der Fälle zu rechnen. Diese äußert sich als Verfettung, evtl. mit Übergang in periportale Zirrhose, als Pericholangitis, evtl. mit Übergang in chronische biliäre Zirrhose, oder als primär sklerosierende Cholangitis. Ein Zusammenhang mit der chronisch-aggressiven Hepatitis sowie mit intrahepatischen Gallengangskarzinomen wird diskutiert (WATKINSON).

In ca. 4 % der Fälle ist mit thromboembolischen Komplikationen zu rechnen (WATKINSON).

Ebenso wie beim Morbus Crohn ist bei Auftreten der Erkrankung vor der Pubertät mit einer Wachstums- und Entwicklungshemmung zu rechnen.

3.5.6. DIFFERENTIALDIAGNOSE

Hier sind die gleichen Erkrankungen zu nennen wie bei Morbus Crohn des Dickdarms. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind mit zusammen über 90 % die klinisch wichtigsten Kolitiden (MATEK, FRÜHMORGEN).

3.6. DIAGNOSTIK

3.6.1. RÖNTGEN

Eine Abdomenübersichtsaufnahme kann besonders bei schweren Schüben wertvolle Aussagen liefern. Es zeigen sich stark gasgefüllte, abnorm konfigurierte Kolonschlingen mit fehlender Haustrierung. Verlaufskontrollen empfehlen sich zur Erkennung eines toxischen Megakolons und/oder einer Perforation. Zur Darstellung der feineren Veränderungen und der Gesamtausdehnung ist eine Doppelkontrastdarstellung des Kolons erforderlich, die allerdings nach BELOHLAVEK sowie nach FRÜHMORGEN und FUCHS im hochfloriden Stadium wegen Perforationsgefahr kontraindiziert ist. In frühen Stadien zeigt sich ein Transparenzverlust zugunsten eines gleichmäßig feingranulierten Schleimhautreliefs. Dies wird als "Schummerung" bezeichnet und ist Ausdruck feinster Ulzerationen. Schon früh zeigt sich eine Dehnbarkeitsminderung des betroffenen Darmabschnitts. In fortgeschritteneren Stadien finden sich feinbogig gezähnelte Konturen mit sogenannten Spiculae (dornförmige Ausziehungen) und ein vergröbertes Schleimhautfaltenrelief. Später kommt es als Ausdruck einer Wandfibrose zu einem symmetrischen Haustrierungsverlust, einem Verlust der Wandelastizität, einer Verkürzung der Längsachse und Lumenschwankungen. Es ergibt sich das sogenannte "Gartenschlauchphänomen". Typisch bei Befall des gesamten Kolons ist eine allgemeine Kontraktionsneigung mit tiefstehenden Flexuren und starren, glatten Konturen. Charakteristischerweise sind die Veränderungen - im Gegensatz zum Morbus Crohn - gleichmäßig, symmetrisch angeordnet. Allerdings können infolge unterschiedlicher Entzündungsaktivität "skip lesions" vorgetäuscht werden. Ebenfalls im Gegensatz zum Morbus Crohn können während einer Remissionsphase die röntgenologischen Veränderungen völlig zurückgebildet sein (ADAMI, EWE; BELOHLAVEK et al.; FRÜHMORGEN, FUCHS; MALCHOW, DOMBROWSKI).

3.6.2. ENDOSKOPIE

In floriden Stadien soll die Diagnose allein aus dem klinischen und rektoskopischen Bild gestellt werden, wobei auch der Reinigungseinlauf unterbleiben soll (FRÜHMORGEN, FUCHS). Eine Koloskopie mit Biopsien ist - genau wie ein Kolon-Kontrasteinlauf - in dieser Situation kontraindiziert. Beide Untersuchungen sollen nach Abklingen der akuten Symptomatik durchgeführt werden, damit Ausdehnung und Schweregrad festgestellt und die Diagnose histologisch untermauert werden kann.

Wie beim Morbus Crohn wird eine Stadieneinteilung vorgenommen. Im Frühstadium sieht man eine hyperämische, düsterrote Schleimhaut mit aufgehobener Gefäßzeichnung, granulierter Oberfläche und Neigung zu spontanen und Kontaktblutungen.
Das floride Stadium ist durch multiple, z. T. konfluierende Ulzera gekennzeichnet, die schleimig-eitrig belegt und von ödematöser Schleimhaut umgeben sind. Punktförmige gelbliche Veränderungen weisen nach MATEK und FRÜHMORGEN auf Kryptenabszesse hin. In schweren Fällen bleiben zwischen den Ulzera nur minimale Schleimhautinseln stehen. Aus diesen entwickeln sich später Pseudopolypen und Schleimhautsegel.
Im Spätstadium kommt es außerdem zu Schleimhautatrophie und Haustrierungsverlust. Das Darmlumen ist häufig erweitert. Dieses Bild vergleicht der Endoskopiker wie der Radiologe mit einem Gartenschlauch.

In allen Stadien sind der kontinuierliche Befall und die erhöhte Vulnerabilität charakteristisch. Letztere bleibt auch in Remission bestehen, wenn die übrigen Veränderungen u.U. völlig zurückgebildet sind.

3.6.3. BIOPSIE

Wie bereits erwähnt sollen in hochakuten Stadien keine Biopsien entnommen werden - die Blutungs- und Perforationsgefahr ist nach BELOHLAVEK et al. zu hoch. In allen übrigen Fällen sollen dem Pathologen multiple Gewebsproben zur Verfügung gestellt werden. Dann kann er nach dem von HERMANEK et al. erarbeiteten Flußdiagramm die Differenzierung der Colitis ulcerosa vom Morbus Crohn anstreben. Die für Colitis ulcerosa typischen Einzelkriterien sind herabgesetzter Becherzellgehalt der Drüsen, kontinuierliche und proportionierte Entzündung. Ist eine eindeutige Diagnose nicht zu stellen, so soll nach 14-tägiger Salazosulfapyridin-Therapie die Biopsie-Wiederholung aus dem gleichen Darmsegment erfolgen. Dann zeigt sich bei einer Colitis ulcerosa bereits eine deutliche Änderung des mikroskopischen Bildes.

Nach MALCHOW und DOMBROWSKI ist die Colitis ulcerosa eine Ausschlußdiagnose, da keines ihrer histologischen Zeichen pathognomonisch ist. Daraus folgt, daß der gesamte Gastrointestinaltrakt röntgenologisch und endoskopisch-bioptisch beurteilt werden muß - zum Ausschluß eines Morbus Crohn - , ehe die Diagnose Colitis ulcerosa gestellt werden darf.

Die Beurteilung von Biopsien ist besonders bei langen, chronischen Verläufen wichtig im Hinblick auf die Krebsgefährdung. Sofern nach mehr als 10 bis 15-jährigem Verlauf nicht die prophylaktische Proktokolektomie durchgeführt wird, sind histologische Kontrollen in Abständen von 6 Monaten erforderlich (WATKINSON).

3.6.4. LABOR

In erster Linie finden sich unspezifische Entzündungszeichen wie beim Morbus Crohn. Die meist vorhandene hypochrome

Anämie ist durch Eisenmangel bedingt. Häufig sind die Thrombozyten vermehrt. Bei schweren Attacken tragen dann Dehydration und Immobilisation mit zu der Gefahr thromboembolischer Komplikationen bei. Dagegen liegt bei schweren Leberaffektionen, die sich laborchemisch hauptsächlich in einer erhöhten Alkalischen Phosphatase äußern, oft eine verminderte Gerinnungsfähigkeit vor. Häufig werden Elektrolytstörungen beobachtet. Nach WATKINSON ist bei einer Erhöhung der Alpha $_2$-Globulin-Fraktion in der Serum-Elektrophorese in wenigen Monaten mit einem Rückfall zu rechnen. Eine Verminderung der Gamma-Globuline soll auf eine schlechte Prognose hinweisen.

In jedem Fall sollten durch Stuhluntersuchungen infektiöse Ursachen ausgeschlossen werden. Auch bei gesicherter Diagnose fordert WATKINSON bei jedem neuen Schub mindestens 3 Stuhlkulturen, um eine eventuelle Superinfektion erfassen und gezielt bekämpfen zu können.

3.7. THERAPIE

3.7.1. KONSERVATIVE THERAPIE

Salazosulfapyridin wird seit 1942 bei Colitis ulcerosa eingesetzt. Es ist als Basistherapeutikum anerkannt. (Über Wirkung und Nebenwirkungen siehe Kapitel Morbus Crohn) Bei Colitis -ulcerosa-Patienten kann mit Salazosulfapyridin - in Abhängigkeit von der Schwere des Schubes - in 60 - 80 % eine Remission oder wesentliche Besserung erreicht werden.

Bei leichten Schüben genügt es in einer Dosierung von 3 g täglich zusammen mit einer Diät, die kalorisch vollwertig sein und blähende Speisen meiden soll. Milcheiweißfreie Kost hilft nach MILLER und PEERENBOOM bei ca.

20 % der Patienten; ein Versuch ist also immer angezeigt. Tritt keine Besserung ein, so muß zusätzlich Prednison gegeben werden, entweder oral in einer Dosierung von 20 - 40 mg täglich (MILLER, PEERENBOOM) oder lokal als Klysma (MALCHOW, DOMBROWSKI) - bei alleinigem Rektumbefall genügen Suppositorien (FAHRLÄNDER - 19). Steht bei der Proctitis ulcerohaemorrhagica eine Obstipation im Vordergrund, sollen nach MALCHOW und DOMBROWSKI zusätzlich Leinsamen und Weizenkleie verordnet werden. VARRÓ appliziert in solchen Fällen nicht nur Prednison sondern auch Epsilon-Aminocapronsäure rektal - gegen die gesteigerte fibrinolytische Aktivität.

Für mittelschwere Schübe empfehlen MILLER und PEERENBOOM von Anfang an eine Kombinationstherapie: zusätzlich zu 3 g Salazosulfapyridin 40 - 60 mg Prednison. Nach MALCHOW und DOMBROWSKI ist in diesen Fällen eine Elementardiät und evtl. zusätzlich Prednison lokal indiziert. Bei starken Durchfällen ist die Wirkung der dünndarmlöslichen Salazosulfapyridin-Dragées zu unsicher; die magenlöslichen Tabletten sind dann vorzuziehen (MALCHOW, DOMBROWSKI). Die orale Prednisondosis kann schon nach wenigen Tagen reduziert und allmählich ausschleichend abgesetzt werden. Salazosulfapyridin soll erst nach rektoskopischem Nachweis einer Remission auf 2 g reduziert werden.

Für die linksseitige Colitis ulcerosa konnte die Wirksamkeit von Salazosulfapyridin-Klysmen in einer Doppelblindstudie gezeigt werden (FRIMBERGER et al.). Nach sechswöchiger einmal täglicher Applikation kam es bei 73,6 % der Patienten zu einer endoskopisch-bioptisch faßbaren Remission. Die Wirksamkeit liegt somit in dem für die orale Applikation gefundenen Bereich mit dem Vorteil geringerer Nebenwirkungen.

Für akute fulminante Attacken wird von mehreren Autoren

mit kleinen Abwandlungen das Schema nach Truelove und Jewell angegeben:
Während der ersten 5 Tage: absolute Nahrungskarenz, 3.000 ml Infusionsflüssigkeit, 60 mg Prednison i.v. - nach BELOHLAVEK et al. sogar bis 150 mg - , 1 g Tetrazyklin i.v., 3 g Salazosulfapyridin und rektale Tropfeinläufe mit 3 mal 100 mg Hydrocortison täglich. Wenn nach 5 (-10) Tagen keine Besserung bzw. sogar eine Verschlechterung eingetreten ist, muß die Indikation zur Operation gestellt werden (FAHRLÄNDER - 19; MILLER, PEERENBOOM). Bessert sich dagegen der Zustand des Patienten, kann unter Dosisreduktion auf orale Medikation übergegangen werden: Prednison 40 - 60 mg, Salazosulfapyridin 2 g, Hydrocortison-Klysmen oder -Tropfeinläufe 200 mg täglich. Nach einer weiteren Woche soll dann auf 20 mg Prednison, 2 g Salazosulfapyridin und 100 mg Hydrocortison rektal reduziert und dieses Schema bis zur Entlassung beibehalten werden.

ADAMI und EWE zitieren ein Schema nach Lennard-Jones, das die Erfolgsaussichten einer konservativen Therapie fulminanter Exazerbationen in Abhängigkeit von initialer Körpertemperatur und Stuhlfrequenz angibt. Die Chancen sind um so schlechter, je höher Körpertemperatur und Stuhlfrequenz zu Beginn waren.

Im Gegensatz zum Morbus Crohn konnte bei der Colitis ulcerosa eine rezidivverhütende Wirkung für Salazosulfapyridin nachgewiesen werden. In einer Dosierung von 2 g täglich soll es zeitlich unbegrenzt gegeben werden (DISSANAYAKE, TRUELOVE; MILLER, PEERENBOOM).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Salazosulfapyridin in leichten und mittelschweren Fällen sowie für die Langzeittherapie das Mittel der Wahl, bei schweren akuten Schüben aber dem Prednison unterlegen ist. Prednison ist

dagegen zur Rezidivprophylaxe - in einer vertretbaren niedrigen Dosierung - unwirksam.

Azathioprin sollte analog zum Morbus Crohn nur in verzweifelten Fällen zur Kortikoid-Einsparung gegeben werden.

Bei Unverträglichkeit von Salazosulfapyridin gibt VARRÒ die wesentlich weniger wirksame Cromoglicinsäure, die nach von FAHRLÄNDER (19) zitierten Untersuchungen sogar ganz unwirksam ist.

Wie bei Morbus Crohn wird häufig eine symptomatische Zusatztherapie erforderlich. Antidiarrhoika sind allerdings in akuten Schüben kontraindiziert, da sie die Wirkung der eigentlichen Therapie verschleiern und ein toxisches Megakolon mitverursachen können (MILLER, PEERENBOOM).

3.7.2. OPERATIVE THERAPIE

Bei der Colitis ulcerosa bestehen Operationsindikationen bei fulminanten Verläufen, die auf konservative Therapie nicht ansprechen, bei akuten Komplikationen und bei Krebsverdacht bzw. -nachweis.

Durch eine Proktokolektomie wird der Erkrankung das Substrat entzogen - der Patient ist geheilt (ADAMI, EWE; BELOHLAVEK et al.; FAHRLÄNDER - 19; HOLDER).

Patienten mit Proctitis oder linksseitiger Colitis ulcerosa werden selten operiert, da bei ihnen leichte bis mittelschwere Verläufe vorherrschen und das Krebsrisiko - zumindest bei reiner Proktitis - nicht erhöht ist (EWE in 17; MALCHOW, DOMBROWSKI; MILLER, PEERENBOOM).

Indikationen zur Notfall-Operation sind:

- Perforation,
- toxisches Megakolon,
- massive Blutung.

Dringliche Operationsindikationen sind:

- therapieresistente schwere Schübe,
- Karzinomnachweis.

Indikationen zum Wahleingriff sind:

- therapieresistente, chronisch-kontinuierliche Verläufe,
- nicht behebbarer Wachstumsstillstand bei Kindern und Jugendlichen,
- erhöhtes Karzinomrisiko bei über zehnjährigem Verlauf einer (sub-) totalen Kolitis, besonders wenn sie vor dem 20. Lebensjahr begann,
- (sub-) totale Kolitis, die nach dem 60. Lebensjahr begann, auch wenn sie zunächst auf konservative Therapie anspricht,
- schwere Begleiterkrankungen an Haut, Augen und Gelenken, die sich erfahrungsgemäß nach Proktokolektomie spontan zurückbilden (FAHRLÄNDER - 19; MILLER, PEERENBOOM).

Morbus Bechterew und Leberzirrhose sind dagegen durch die Operation nicht beeinflußbar (FAHRLANDER - 19; WATKINSON).

Ein toxisches Megakolon soll nach MALCHOW und DOMBROWSKI sofort, nach MILLER und PEERENBOOM erst nach 5 Tagen erfolgloser konservativer Therapie operativ angegangen werden. Das Verfahren der Wahl ist die multiple Fistelung nach TURNBULL und anschließend in zweiter Sitzung die Proktokolektomie.

Die prophylaktische Proktokolektomie wird von einigen Autoren nach einer gewissen Dauer der Erkrankung (10 - 15 Jahre) empfohlen (EWE in 17; BELOHLAVEK et al.; KRAUSE - siehe 90; ADAMI, EWE). Andere wie ALEXANDER-WILLIAMS meinen, daß durch regelmäßige Koloskopien mit Biopsien eine Dysplasie bzw. ein Karzinom rechtzeitig erfaßt werden kann, so daß der verstümmelnde Eingriff nicht prophylaktisch durchgeführt werden muß (siehe 90).

Um den Patienten ihre postoperative Situation zu erleichtern, kann ein kontinentes Ileostoma nach Kock oder ein Ileostoma mit Magnetverschluß nach Feustel und Hennig (zitiert in 5) angelegt werden. Eine neue Methode zur Kontinenzerhaltung nach Kolektomie ist die, das Ileum in das von Schleimhaut entblößte Rektum einzunähen (zitiert in 19).

Die Operationsletalität wird von MILLER und PEEREN-BOOM für Elektivoperationen mit 3 - 5 %, für Notfall-Operationen mit 20 % und mehr angegeben.

Für eine Psychotherapie gilt das für Morbus Crohn Gesagte.

3.8. PROGNOSE

Die Colitis ulcerosa kann prinzipiell konservativ nicht geheilt werden. Die Prognose jedes einzelnen Schubes hängt von seiner Schwere, von der Ausdehnung der Entzündung und dem Alter des Patienten ab. Hochgefährdete Patienten sind die mit schweren Attacken, Ausdehnung auf das gesamte Kolon, sowie Kinder und ältere Patienten (WATKINSON). Nach langjährigem Verlauf tritt zu der Gefährdung durch die Krankheit selbst noch das erhöhte Karzinomrisiko.

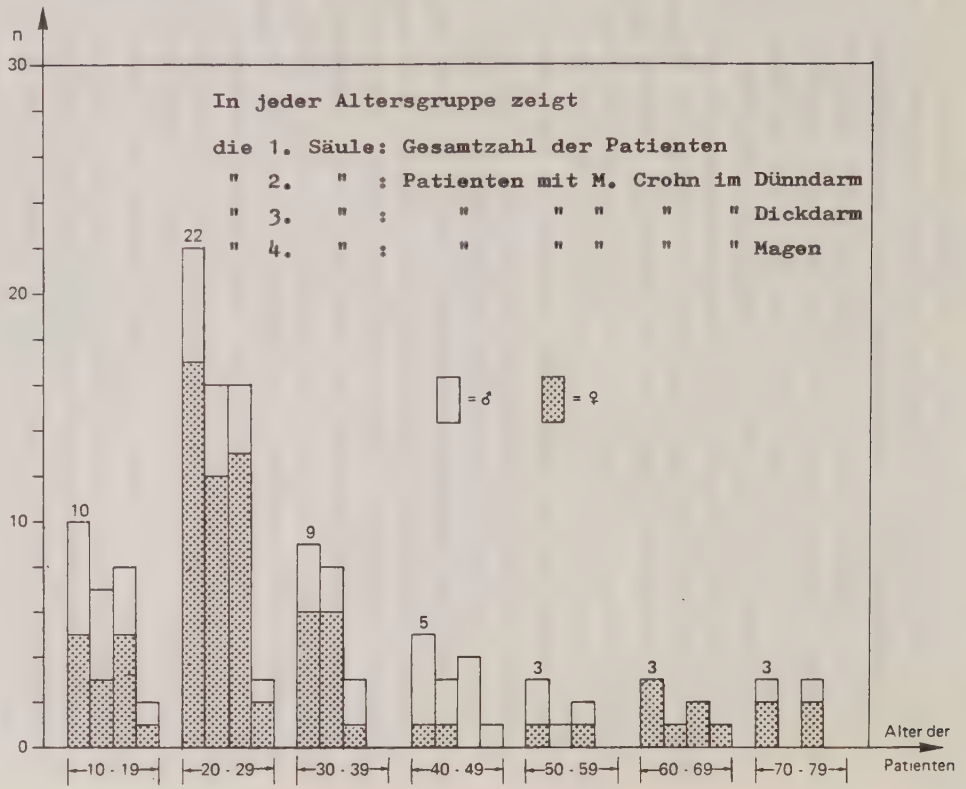
4. PATIENTEN MIT MORBUS CROHN

Von 1971 bis 1980 wurden im Evangelischen Krankenhaus in Düsseldorf 55 Patienten mit Morbus Crohn stationär behandelt - 35 Frauen und 20 Männer. Die Anamnesedauer betrug zwischen wenigen Tagen und neun Jahren. Bei der ersten stationären Aufnahme war der jüngste Patient 10, der älteste 75 Jahre alt. Die meisten Patienten - 22 - waren in der Gruppe der 20 - 29-Jährigen. (s. Abb. 2 S. 59)

Bei 5 der Patienten war die Diagnose bereits außerhalb gestellt worden. Hier im Haus wurde die Erkrankung bei 11 Patienten röntgenologisch, bei 6 Patienten endoskopisch, bei 23 Patienten histologisch und bei 13 Patienten intraoperativ erstmals diagnostiziert. In der letztgenannten Gruppe war der Anlaß zur Operation 8 mal Verdacht auf Appendizitis, 2 mal Perforation, 1 mal Ileus; bei 2 Patienten wurde eine Explorative Laparotomie durchgeführt. Postoperativ konnte die Diagnose 5 mal röntgenologisch, 3 mal histologisch, 5 mal nicht weiter gesichert werden. Eine endoskopische Sicherung war in diesem Kollektiv nicht möglich, da es sich bei allen Patienten um einen Dünndarmbefall handelte. Deshalb konnte auch die histologische Sicherung nur aus dem Dickdarm erfolgen.

Insgesamt stand der histologische Befund bei 40 der 55 Patienten - zumindest an einer der befallenen Stellen - mit der Diagnose in Einklang. Bei 12 Patienten ergab die histologische Untersuchung eine unspezifische Entzündung, wobei die Probeentnahme aber nur in 2 Fällen an der makroskopisch verdächtigen Stelle möglich war. Zu dieser Gruppe sind die Appendektomiefälle mit intraoperativer Diagnosestellung gezählt, denn die Appendix war in keinem der Fälle Crohn-spezifisch verändert. Bei 3 Patienten wurde keine Gewebsprobe entnommen.

Abb. 2: **Lokalisation des M. Crohn bei 55 Patienten 1971-80**



Bei 6 Patienten war zunächst die Diagnose Colitis ulcerosa gestellt worden, 3 mal außerhalb, 3 mal im Haus.

Die Lokalisation bzw. Ausdehnung der Entzündung im Magen-Darm-Trakt ist bei einer Patientin unbekannt, da bei ihr die Diagnose außerhalb gestellt wurde und sie nur zur operativen Behandlung von Analfisteln hier stationär war (Nr. 29). Bei 36 Patienten wurde ein Dünndarmbefall, bei 38 Patienten ein Dickdarmbefall nachgewiesen. Bei 20 Patienten waren sowohl Dünn- als auch Dickdarm befallen. Bei 7 Patienten war der Magen betroffen, 2 mal war dies außerhalb festgestellt worden.(s. Abb. 2 S. 59) 5 dieser 7 Patienten hatten Beschwerden von Seiten der Magenbeteiligung. Bei einer Patientin war die Symptomatik schließlich konservativ nicht mehr zu beherrschen. Es hatte sich im Verlauf von 37 Monaten nach Auftreten der ersten Beschwerden eine hochgradige Magenausgangsstenose entwickelt. Durch intensive konservative Maßnahmen konnte der Allgemeinzustand der Patientin soweit gebessert werden, daß die erforderliche Operation als Wahleingriff vorgenommen werden konnte. Es wurde eine proximal-selektive Vagotomie mit Pyloroplastik und zusätzlich eine latero-laterale Gastro-Duodenostomie nach Jaboulay durchgeführt. Trotz viermaliger Probeentnahmen - 3 mal gastroskopisch, 1 mal intraoperativ - konnte die Diagnose Morbus Crohn im Magen nicht histologisch verifiziert werden. Aber bei bekanntem Dünn- und Dickdarmbefall sprach das makroskopische Bild für Morbus Crohn auch im Magen (Nr. 10). Bei den 4 anderen Patienten konnten die Beschwerden konservativ gebessert werden.

An Komplikationen traten 3 mal Ileus, 4 mal Perforation auf; Blutung und toxisches Megakolon wurden nicht beobachtet. Bei 14 Patienten bildeten sich Paraanalabszesse bzw. -fisteln, bei 4 Patienten sonstige äußere Fisteln, meist in Operationsnarben, aus. Eine innere Fistelung

konnte bei 9 Patienten nachgewiesen werden. Bei 2 Patientinnen trat ein Erythema nodosum auf. Eine Augenbeteiligung wurde bei 2, eine Gelenkbeteiligung bei 4 Patienten beobachtet. Eine pathologische Erhöhung der Transaminasen und/oder der Alkalischen Phosphatase wurde als Leberbeteiligung gewertet; dies war bei 13 Patienten der Fall. Einschränkend muß gesagt werden, daß die Leberparameter nicht bei jedem Patienten bestimmt wurden. Von 3 Patienten wurden Lebergewebsproben histologisch untersucht. Das Ergebnis war in einem Fall eine ausgeprägte granulomatöse Hepatitis (Nr. 50), 1 mal eine geringgradige Verfettung und unspezifisch-reaktive Hepatitis (Nr. 51) und 1 mal nur eine geringgradige Verfettung (Nr. 12). Eine Patientin hatte eine Stomatitis aphthosa (Nr. 31). Bei einem Patienten wurde eine Paraproteinämie festgestellt (Nr. 43). (s. Abb. 3 S. 62)

Die Erkrankung nahm bei 12 Patienten einen akuten, bei 43 Patienten einen chronischen bzw. chronisch-rezidivierenden Verlauf. Beobachtet wurden insgesamt 94 akute Schübe bei 54 Patienten - pro Patient maximal 6. (s. Abb. 4 S. 63; Abb. 5 S. 64; Abb. 6 S. 65) Ein Patient war 2 mal zur diagnostischen Abklärung hier - jeweils im Intervall. Von den 94 beobachteten Schüben wurden 77 behandelt - bei 45 Patienten.

Die Beobachtungszeit betrug zwischen wenigen Tagen und 5 1/2 Jahren.

Die Therapie war bei 52 Schüben ausschließlich konservativ, bei 15 kombiniert konservativ-operativ und bei 10 Schüben ausschließlich operativ. Von den 52 ausschließlich konservativ behandelten Schüben wurden 50 spezifisch, 2 symptomatisch behandelt, in einem Fall wegen bestehender Schwangerschaft (Nr. 31). Unter den spezifisch behandelten sind 5 Schübe, bei denen nach intraoperativer Diagnosestellung - 3 mal nach Appendektomie,

Abb. 3: **Komplikationen des M. Crohn bei 55 Patienten 1971-80**

jeweils 1. Säule: Gesamtzahl der Patienten einer Altersgruppe
2. " : Patienten mit Analfisteln bzw. -abszessen
3. " : " " sonstigen äußeren Fisteln bzw. Abszessen
4. " : " " inneren Fisteln
5. " : " " Leberbeteiligung
6. " : " " Augenbeteiligung
7. " : " " Hautbeteiligung
8. " : " " Gelenkbeteiligung
9. " : " " Ileus
10. " : " " Perforation

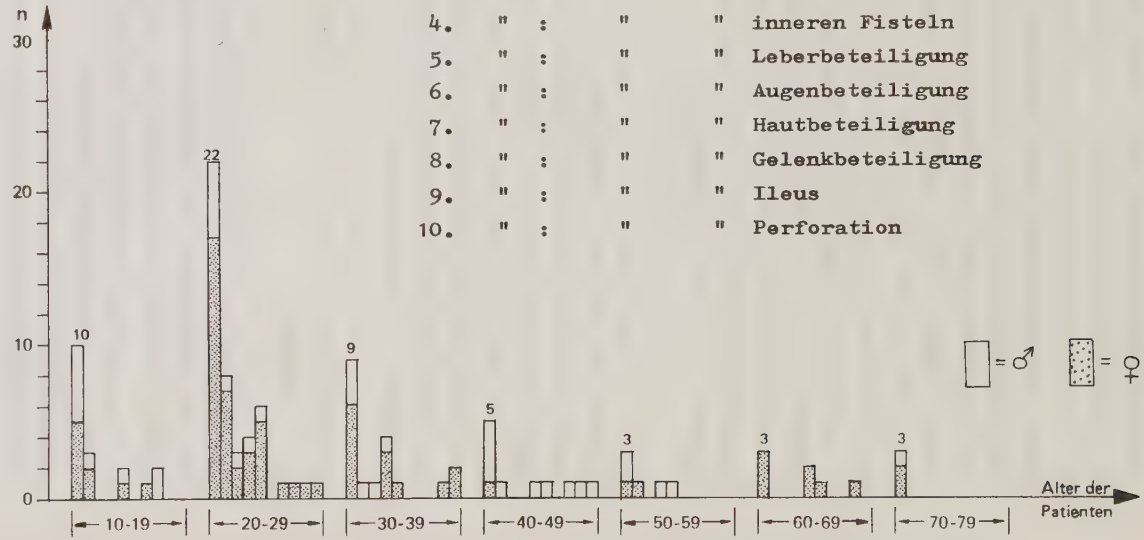
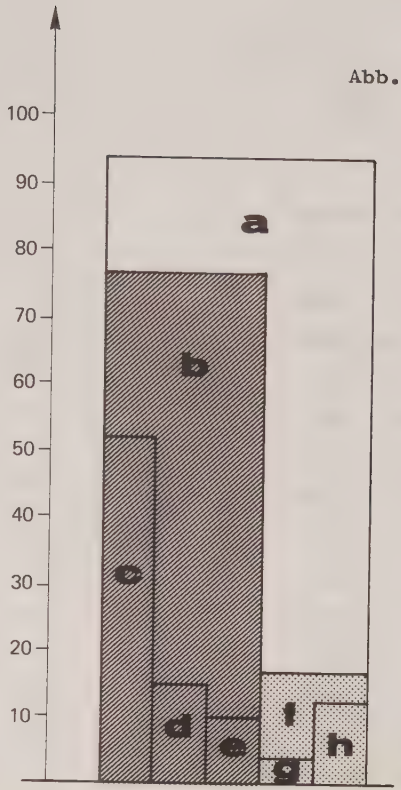


Abb. 4: **Akute Schübe bei 54 Patienten**



a = Gesamtzahl der beobachteten Schübe

b = Anzahl der behandelten Schübe

c = " " rein konservativ behandelten Schübe

d = " " kombiniert konservativ-operativ behandelten Schübe

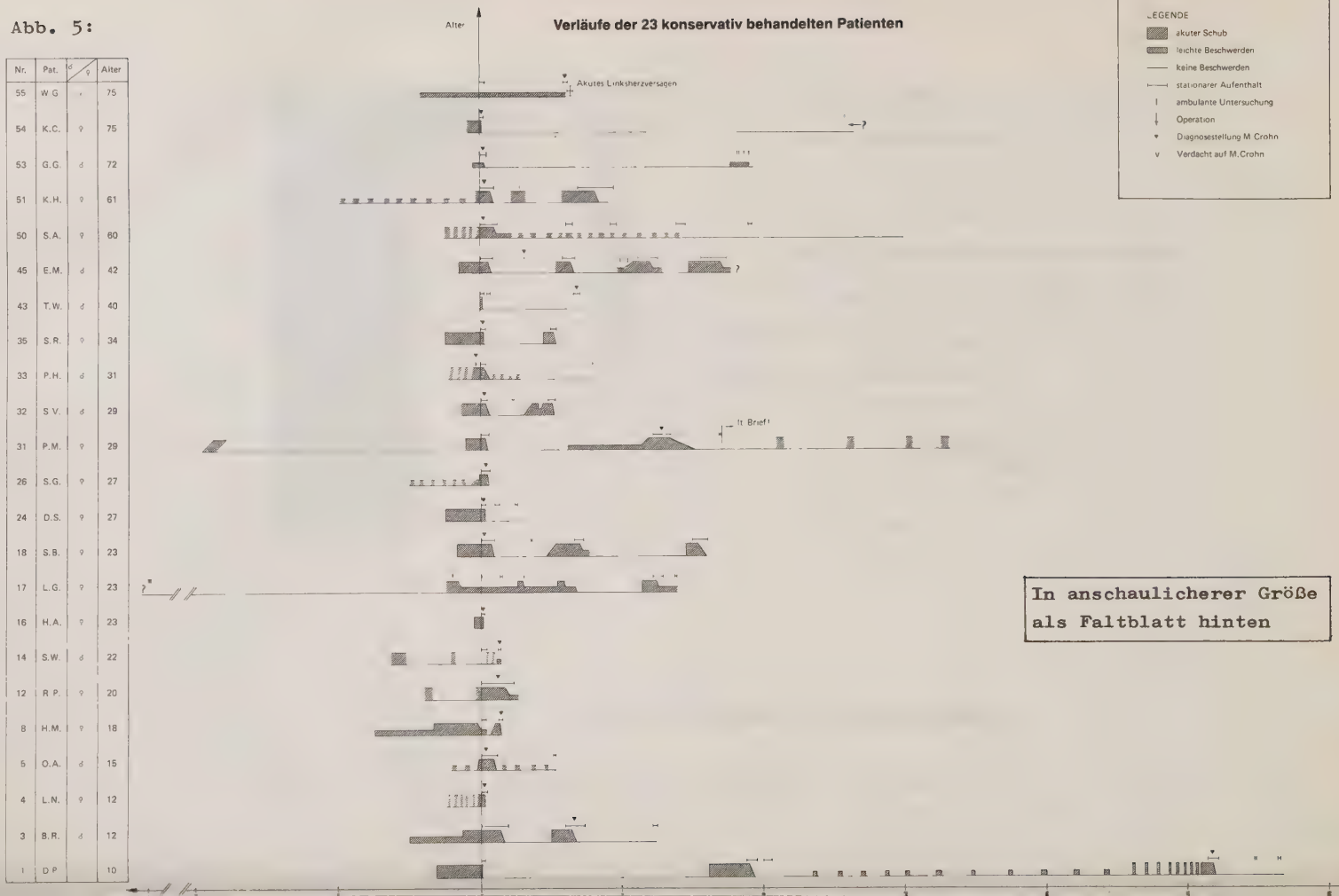
e = " " rein operativ behandelten Schübe

f = Anzahl der nicht behandelten Schübe

g = " " intraoperativ diagnostizierten Schübe

h = " " übrigen nur beobachteten bzw. diagnostizierten Schübe

Abb. 5:

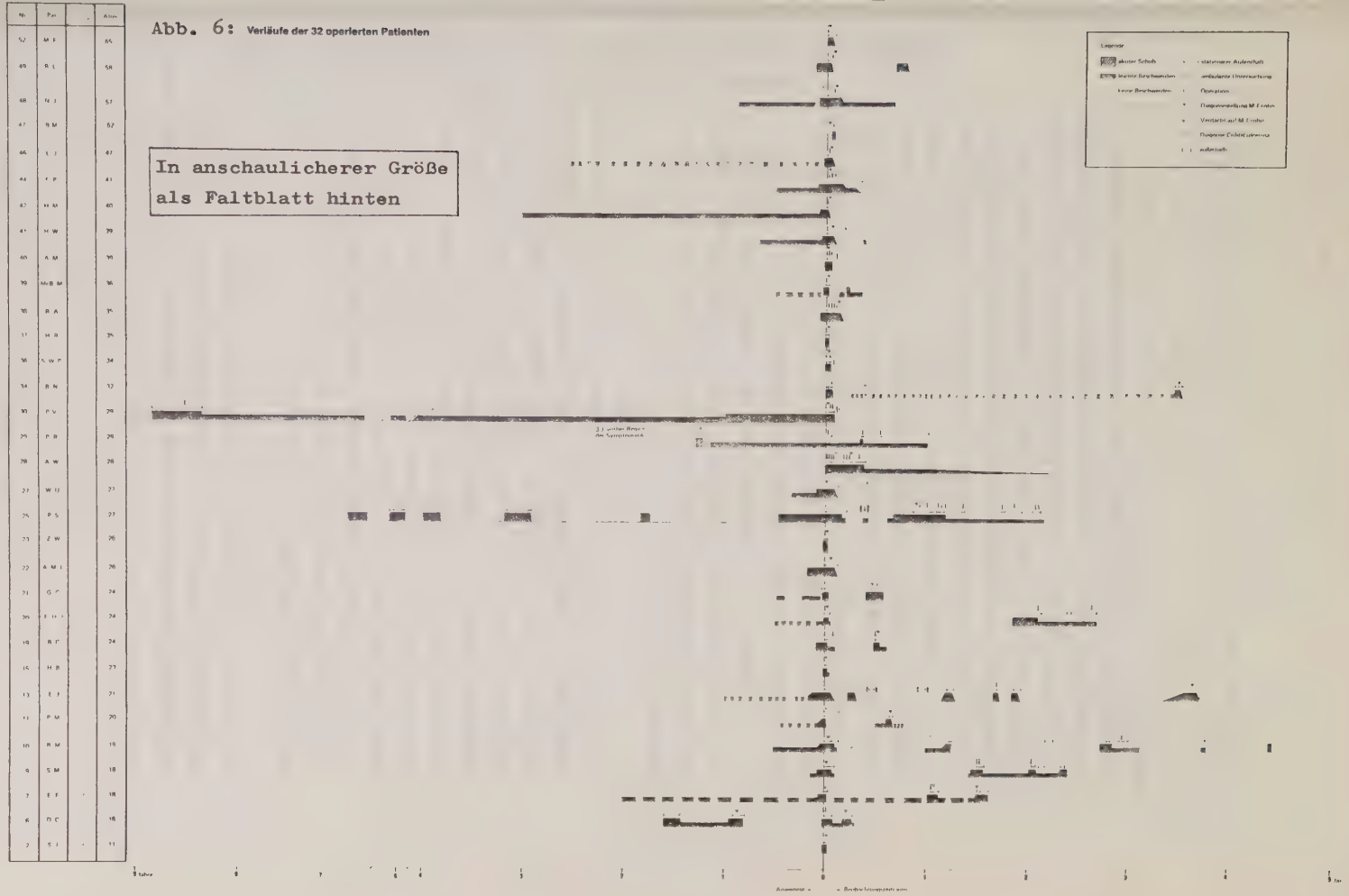


Nr.	Pat.	♂ / ♀	Alter
55	W.G.	♂	75
54	K.C.	♀	75
53	G.G.	♂	72
51	K.H.	♀	61
50	S.A.	♀	60
45	E.M.	♂	42
43	T.W.	♂	40
35	S.R.	♀	34
33	P.H.	♂	31
32	S.V.	♂	29
31	P.M.	♀	29
26	S.G.	♀	27
24	D.S.	♀	27
18	S.B.	♀	23
17	L.G.	♀	23
16	H.A.	♀	23
14	S.W.	♂	22
12	R.P.	♀	20
8	H.M.	♀	18
5	O.A.	♂	15
4	L.N.	♀	12
3	B.R.	♂	12
1	D.P.		10

In anschaulicherer Größe als Faltblatt hinten

Abb. 6: Verläufe der 32 operierten Patienten

In anschaulicherer Größe
als Faltblatt hinten



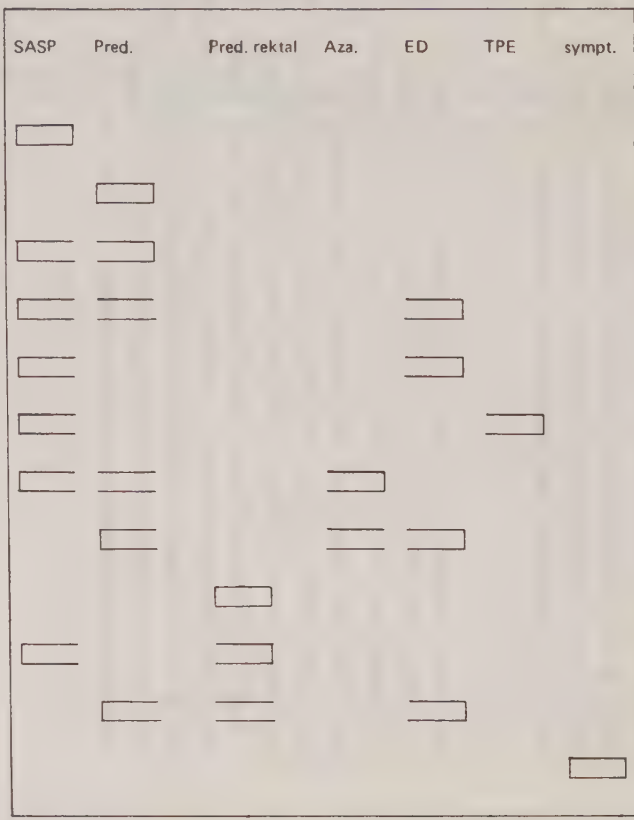
2 mal nach Explorativer Laparotomie - die konservative Therapie eingeleitet wurde.

Die 17 nicht behandelten Schübe wurden bei 15 Patienten beobachtet. 15 mal wurden - aus verschiedenen Gründen - nur diagnostische Maßnahmen durchgeführt. Z.B. verstarb eine Patientin kurz nach der Diagnosestellung an akutem Linksherzversagen (Nr. 55). Bei 4 Patienten wurde aus Anlaß einer Appendektomie intraoperativ die Diagnose gestellt, die Einleitung einer spezifischen Therapie aber nicht für nötig befunden (Nr. 2, 15, 23, 37). In dieser Gruppe sind auch 2 Schübe mitgezählt, die zur Appendektomie aber nicht zur Diagnosestellung führten. Bei diesen beiden Patienten machte es der weitere Verlauf wahrscheinlich, daß die später diagnostizierte Grunderkrankung bereits der Anlaß zur Appendektomie war (Nr. 19, 34). 5 dieser 15 Patienten wurden im weiteren Verlauf doch noch behandelt. Bei insgesamt 10 Patienten wurden nur diagnostische, keine therapeutischen Maßnahmen durchgeführt.

Bei konservativer Behandlung wurde neben einer schlackenarmen Kolitis-Diät grundsätzlich Salazosulfapyridin als Medikament der ersten Wahl eingesetzt, es sei denn bei bekannter Unverträglichkeit. In diesen Fällen bekamen die Patienten primär Prednison. Besserte sich unter Salazosulfapyridin die Symptomatik nicht entscheidend, wurde Prednison zusätzlich gegeben. Azathioprin wurde nur in einzelnen hartnäckigen Fällen noch zusätzlich verordnet. Wenn der Allgemein- und Ernährungszustand des Patienten es erforderte, wurde eine Elementardiät und/oder totale parenterale Ernährung eingesetzt.

Ausschließlich konservativ behandelte Schübe: (s. Abb. 7 S. 67) Bei 12 Patienten trat bei 16 Schüben unter alleiniger Salazosulfapyridin-Therapie eine Besserung ein. 2 Patienten gaben anamnestisch eine Unverträglichkeit an (Nr.6, 31).

Abb. 7: **Therapiezyklen bei 52 ausschließlich konservativ behandelten Schüben bei 32 Patienten**



eingesetzt bei . . . Schüben	. . . Patienten	Nr. d. Pat.*
21	16	1, 8, 10, 11, 17, 20, 22, 32, 33, 35, 39, 45, 46, 49, 50, 51, 52
1	1	6
7	6	3, 7, 12, 13, 18, 45
5	5	9, 17, 25, 27, 49
3	3	5, 34, 51
3	2	13, 26
3	2	1, 45
1	1	31
1	1	9
4	3	13, 18, 54
1	1	24
2	2	3, 31

* = Bei Nr. 20, 39 und 46 nach Appendektomie, bei Nr. 22 und 49 nach explorativer Laparotomie.

SASP = Salazosulfapyridin
Pred. = Prednison
Aza = Azathioprin
ED = Elementardiät
TPE = totale parenterale Ernährung
sympt. = symptomatische Therapie

Wegen hier beobachteter Nebenwirkungen mußte das Medikament bei einem Patienten abgesetzt werden (Nr. 20), während bei 3 anderen eine vorübergehende Dosisreduktion genügte (Nr. 25, 45, 46). Bei 5 Patienten wurde Salazosulfapyridin nach intraoperativ gestellter Diagnose gegeben, bei 3 von ihnen nach einer Appendektomie, bei 2 nach einer Explorativen Laparotomie. Bei 2 Patienten wurde bei 3 Schüben zunächst die akute Symptomatik mit totaler parenteraler Ernährung gebessert und dann Salazosulfapyridin gegeben. 13 Patienten benötigten bei 19 Schüben zusätzlich zu Salazosulfapyridin Prednison, welches 15 mal oral, 4 mal rektal appliziert wurde. Bei 11 dieser 19 Schübe genügten die beiden Medikamente, 3 mal wurde zusätzlich Azathioprin gegeben - bei 2 Patienten, 5 mal eine Elementardiät. Azathioprin wurde außerdem bei einer Patientin mit Salazosulfapyridin-Unverträglichkeit eingesetzt, zusammen mit Prednison und einer Elementardiät. Eine Elementardiät wurde insgesamt bei 10 Schüben bei 10 Patienten eingesetzt, davon 3 mal zusammen mit Salazosulfapyridin, 5 mal mit Salazosulfapyridin und Prednison, in dem oben erwähnten Fall mit Prednison und Azathioprin und schließlich 1 mal mit Prednison oral und rektal.

Kombiniert konservativ-operativ behandelte Schübe:
(s. Abb. 8 S. 69)
15 Schübe bei 14 Patienten wurden kombiniert behandelt. Hier soll zunächst nur die konservative Komponente aufgeschlüsselt werden. 10 mal wurde Salazosulfapyridin gegeben, 5 mal allein, 2 mal mit einer Elementardiät, 1 mal mit Prednison und einer Elementardiät und 2 mal mit einer Elementardiät und totaler parenteraler Ernährung. Das Verfahren der parenteralen Ernährung wurde außerdem noch bei 5 weiteren Schüben angewandt, 1 mal zusammen mit Prednison und einer Elementardiät, 2 mal nur mit einer Elementardiät und 2 mal allein.

Abb. 8: **Therapiezyklen bei 15 kombiniert konservativ-operativ behandelten Schüben bei 14 Patienten**

SASP	Pred.	ED	TPE	eingesetzt bei ... Schüben	... Patienten	Pat.-Nr.
▭				5	5	11, 21, 29, 44, 52
▭		▭		2	2	9, 48
▭	▭	▭		1	1	21
▭		▭	▭	2	2	28, 41
	▭	▭	▭	1	1	25
		▭	▭	2	2	30, 40
			▭	2	2	19, 36

SASP = Salazosulfapyridin
Pred. = Prednison
ED = Elementardiät
TPE = totale parenterale Ernährung

Insgesamt wurde Salazosulfapyridin bei 35 Patienten eingesetzt - bei 56 der 77 behandelten Schübe. 10 der behandelten Patienten erhielten also kein Salazosulfapyridin. Ein Teil der Gründe hierfür wurde bereits erwähnt: Bei 2 Patienten bestand eine Unverträglichkeit, 6 Patienten wurden ausschließlich operativ behandelt, 3 davon verstarben postoperativ (Nr. 30, 36, 40). Rechnet man die nur beobachteten und nicht behandelten Schübe dazu, so wurde bei insgesamt 38 Schüben kein Salazosulfapyridin gegeben.

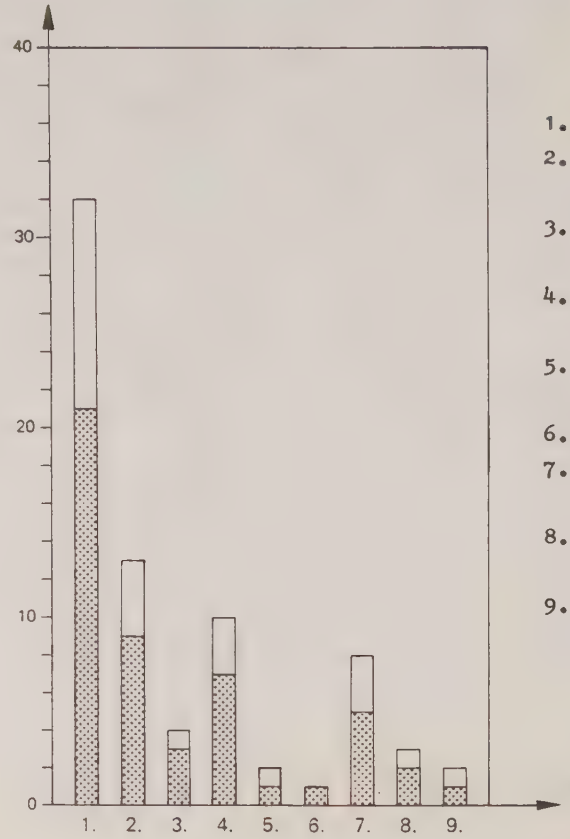
Prednison wurde bei insgesamt 20 Schüben bei 16 Patienten gegeben.

Eine Elementardiät wurde insgesamt bei 18 Schüben bei 16 Patienten eingesetzt, eine totale parenterale Ernährung insgesamt bei 10 Schüben bei 9 Patienten.

Eine medikamentöse Dauerbehandlung wurde bei 24 Patienten empfohlen, davon 9 mal brieflich bestätigt. 23 dieser Patienten sollten Salazosulfapyridin, davon einer zusätzlich Prednison (Nr. 3), einer zusätzlich Prednison und Azathioprin (Nr. 1), die 24. Patientin nur Azathioprin nehmen (Nr. 31).

32 Patienten mußten sich im Verlauf ihrer Erkrankung operieren lassen - 21 Frauen und 11 Männer - bei 36 Schüben. (s. Abb. 9 S. 71; Abb. 10 S. 72) Operative Eingriffe im Sinne einer Behandlung waren es bei 24 Schüben bei 21 Patienten. Appendektomien und Explorative Laparotomien, bei denen die Diagnose gestellt wurde, wurden nicht als operative Behandlung gewertet, aber bei der Gesamtzahl der Eingriffe mitgezählt. Ebenfalls in der Gesamtzahl mitenthalten sind solche Eingriffe, die vor Diagnosestellung durchgeführt wurden, deren Anlaß aber rückblickend offensichtlich die Grunderkrankung war. Die Gesamtzahl der Eingriffe beläuft sich auf 69,

Abb. 9: **Operationen bei 32 Patienten**



1. Säule: Gesamtzahl der operierten Patienten
2. " : Patienten, die an Analfisteln/-abszessen operiert wurden
3. " : " , die an sonstigen Fisteln/Abszessen operiert wurden
4. " : " , bei denen eine Darmresektion durchgeführt wurde
5. " : " , bei denen ein Querkolonkunstafter angelegt wurde
6. " : " , die am Magen operiert wurden
7. " : " , bei denen die Diagnose Ileitis terminalis bei einer Appendektomie gestellt wurde
8. " : " , bei denen die Diagnose M. Crohn bei einer Explorativen Laparotomie gestellt wurde
9. " : " , bei denen eine Appendektomie ohne Diagnosestellung durchgeführt wurde

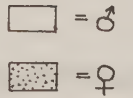
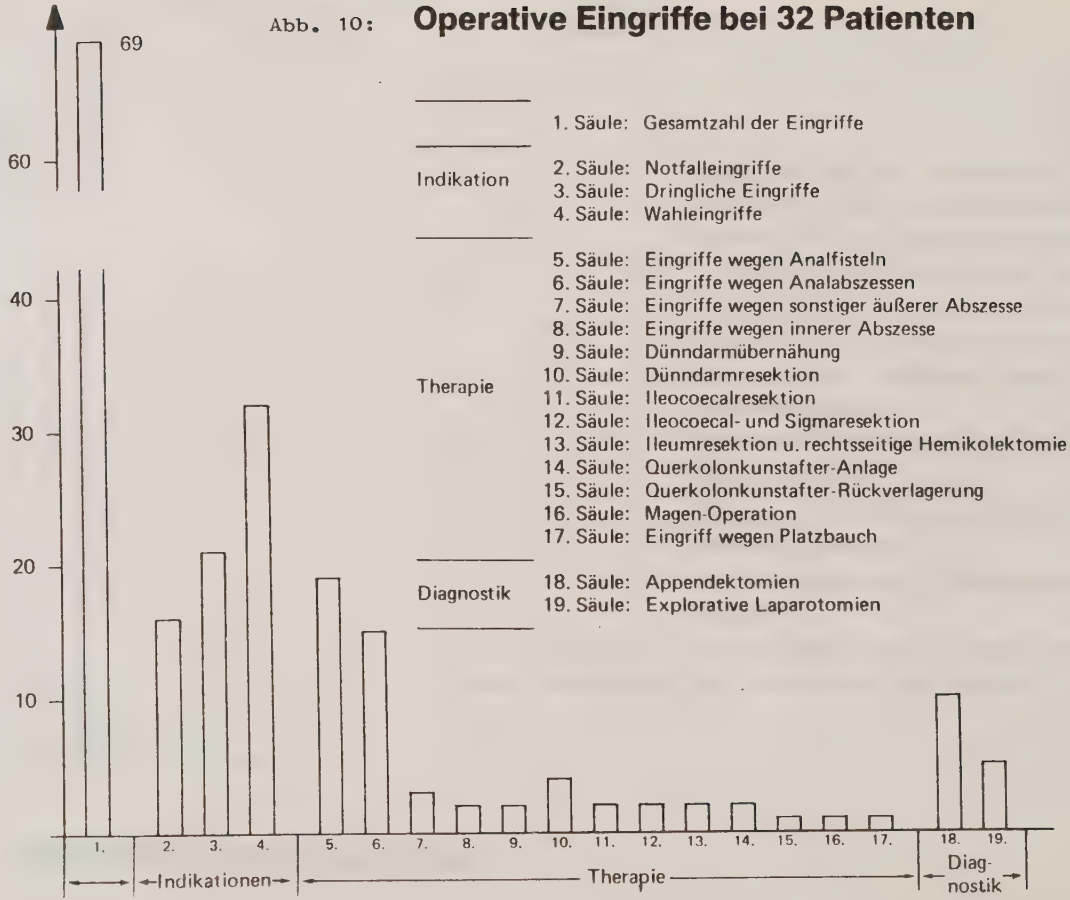


Abb. 10: **Operative Eingriffe bei 32 Patienten**



das bedeutet einen Durchschnitt von etwa 2,2 Eingriffen pro Patient. Die maximale Anzahl pro Patient ist 10 (Nr. 25). Die Diagnose war bei 6 Patienten vor dem ersten Eingriff bekannt. Bei 13 Patienten wurde sie intraoperativ gestellt.

16 Eingriffe mußten notfallmäßig durchgeführt werden bei 12 Patienten. Der Anlaß war 8 mal Verdacht auf Appendizitis, 4 mal Perforation, 3 mal Ileus und 1 mal Verdacht auf Extrauteringravidität. Von diesen 12 Patienten verstarben 3 postoperativ, nach einem (Nr. 36) bzw. zwei weiteren Eingriffen (Nr. 30, 40). Bei den dringlich und elektiv Operierten sind keine Todesfälle zu verzeichnen.

Eine dringliche Operationsindikation war 21 mal gegeben bei 16 Patienten. Als dringliche Indikationen kamen vor: äußere und innere Abszesse, ein Platzbauch sowie Appendektomien, die nicht notfallmäßig durchgeführt werden mußten.

Wahloperationen wurden bei 15 Patienten durchgeführt, insgesamt 32 mal. Vor Wahleingriffen wurde meistens konservativ vorbehandelt.

Darmresektionen wurden bei 10 Patienten notwendig, 6 mal notfallmäßig, 1 mal dringlich und 3 mal elektiv. Bei 6 Patienten mußte Dünndarm (Nr. 30, 36, 40, 44, 48, 52), bei 4 Dickdarm (Nr. 25, 30, 41, 48) reseziert werden. Letzteres war bei 2 Patienten eine Sigmaresektion - jeweils in einer Sitzung mit Ileocoecalresektion (Nr. 25, 41), bei 2 Patienten eine rechtsseitige Hemikolektomie wegen Tumorverdacht - jeweils unter Mitnahme des terminalen Ileums (Nr. 30, 48). Eine Ileocoecalresektion war außer bei den 2 genannten noch bei 2 weiteren Patienten erforderlich (Nr. 19, 20). (s. Abb. 11 S. 74)

Abb. 11: **Präoperative Diagnose und Operationsverfahren bei 10 Patienten mit Darmresektion**

Nr.	Geschlecht	Alter	Operatives Vorgehen	Operations-Indikation	Präoperative Diagnose	Intraoperativer Befund, falls er von der präoperativen Diagnose abweicht	
19	♀	24	Ileocoecalresektion	Notfall	Ileus	Perforation	
20	♂	24	Ileocoecalresektion	elektiv	Fistelbildung in Appendektomienarbe bei M.Crohn		
25	♀	27	Ileocoecal- und Sigmaresektion	elektiv	Innere u. Pararektalfisteln bei M.Crohn		
30	♀	29	Rechtsseitige Hemikolektomie u. Resektion d. term. Ileums	Notfall	Verdacht auf Extrauteringravidität	Verdacht auf Malignom	postop.†
36	♀	34	Ileum-Segmentresektion	Notfall	Verdacht auf perforiertes Magen- od. Duodenalulkus	M.Crohn	postop.†
40	♀	39	Ileum-Segmentresektion	Notfall	Dünndarmileus	Perforation	postop.†
41	♀	39	Ileocoecal- und Sigmaresektion	elektiv	Innere Fistelbildung bei M.Crohn		
44	♂	41	Jejunum-Teilresektion	Notfall	Perforation bei Verdacht auf M.Crohn		
48	♂	57	Rechtsseitige Hemikolektomie u. Resektion d. term. Ileums	dringlich	Verdacht auf Malignom		
52	♀	65	Ileum-Segmentresektion	Notfall	Dünndarmileus	M.Crohn	

(mit Ausnahme von Patientin Nr. 40 End-zu-End-Anastomose - bei Nr. 40 Einnähen der Ileumschenkel in die Bauchwand)

Bei 2 Patienten wurde ein Querkolonkunstafter angelegt (Nr. 25, 28). Bei der einen Patientin (Nr. 25) war einen Monat nach der Querkolonkunstafter-Anlage die Ileococecal- und Sigmaresektion durchgeführt worden - jeweils mit End-zu-End-Anastomose. Obwohl die Resektionsränder nicht entzündungsfrei waren, beruhigte sich das Krankheitsbild so weit, daß der Querkolonkunstafter 1 Jahr nach seiner Anlage zurückverlagert werden konnte. Bei dem 2. Patienten wurde nach der Querkolonkunstafter-Anlage keine Darmresektion sondern lediglich mehrere Eingriffe an Paraanalläsionen durchgeführt. Bei der jüngsten Kontrolle - etwa 2 Jahre nach der Anlage - zeigte sich endoskopisch ein hochgradig entzündliches Bild, so daß die Rückverlagerung weiter verschoben wurde.

Eine Patientin mußte am Magen operiert werden (Nr. 10).

Von den 14 Patienten mit Paraanalläsionen wurden 13 hier operiert, 6 auf der chirurgischen, 6 auf der dermatologischen und 1 auf der gynäkologischen Abteilung. Die Gesamtzahl dieser Eingriffe beläuft sich auf 34. Der Anlaß war 15 mal ein Abszeß, 19 mal eine Fistel.

Äußere Abszesse anderer Lokalisation wurden 3 mal operativ behandelt. Innere Abszesse waren 2 mal der Anlaß zur Operation.

Bei den unter Appendizitisverdacht operierten Patienten wurde die Appendix immer entfernt. Eine postoperative Fistelbildung in der Narbe wurde nur bei einem Patienten beobachtet (Nr. 20). Im Rahmen einer Resektion wurde die Fistel operativ entfernt. Bei 2 weiteren Patienten wurden Fisteln in Appendektomienarben konservativ behandelt. In beiden Fällen war

die Appendektomie außerhalb durchgeführt worden (Nr. 17, 33).

57 Eingriffe mußten in akuten Schüben, 12 konnten in Remissionsphasen durchgeführt werden.

Unsere Fallzahlen sind zu gering und die Beobachtungszeiträume noch zu kurz, um Aussagen über die Rezidivhäufigkeit treffen zu können. Genausowenig kann ein Vergleich zwischen verschiedenen Operationsverfahren vorgenommen werden. Re-Eingriffe mit weiterer Resektion wurden in keinem unserer Fälle bisher nötig.

Eine maligne Entartung wurde bei keinem unserer Patienten beobachtet.

Von 5 Patienten aus dem Gesamtkollektiv ist bekannt, daß die Universitätskliniken Düsseldorf die Weiterbehandlung übernommen haben.

5. PATIENTEN MIT COLITIS ULCEROSA

Im gleichen Zeitraum wurden 22 Patienten mit Colitis ulcerosa stationär behandelt - 13 Frauen und 9 Männer. 3 männliche Patienten sind in der Zwischenzeit verstorben, alle außerhalb der klinischen Beobachtung in unserem Haus. Ein Patient starb an den Folgen einer Operation, die wegen seiner Grunderkrankung durchgeführt werden mußte. Einer starb bei einem Verkehrsunfall. Die Todesursache des dritten Patienten ist unbekannt. Zur Altersverteilung der Patienten siehe Abb. 12, S. 78 . Wie nach der Literatur zu erwarten, lag der Häufigkeitsgipfel zwischen 20 und 29 Jahren.

Bei 13 Patienten konnte die Diagnose histologisch gesichert werden. Bei den übrigen war in 7 Fällen das endoskopische Bild typisch. In einem Fall (Nr. 57) war die Diagnose bereits außerhalb gestellt worden und konnte hier röntgenologisch bestätigt werden. Bei einem Patienten (Nr. 56) konnte weder anhand des röntgenologischen noch des endoskopischen noch des histologischen Befundes eindeutig zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa differenziert werden. Das klinische Bild gab dann den Ausschlag zur Diagnose Colitis ulcerosa.

Insgesamt wurden 30 Schübe behandelt, bei 21 der 22 Patienten ausschließlich konservativ. Ein Patient mußte operiert werden (Nr. 70). Er kam in unsere stationäre Behandlung, nachdem er bereits länger als 3 Monate massive Darmblutungen hatte. Unter konservativer Therapie konnte keine Besserung des Zustandes erreicht werden. Deshalb wurde zwecks Ruhigstellung des Dickdarmes ein Querkolonkunstafter angelegt. Postoperativ wurde weiterhin intensiv konservativ behandelt. Dadurch konnte der akute Schub zum Abklingen gebracht werden. Der Patient wurde mehrfach wieder einbestellt zur röntgenologischen und endoskopisch-bioptischen Kontrolle

zwecks Rückverlagerung des Querkolonkunstafters. Aber die schweren entzündlichen Veränderungen blieben über insgesamt 5 Jahre nachweisbar, auch außerhalb der 2 weiteren akuten Schübe, die hier stationär behandelt wurden. Eine konsiliarische Untersuchung des Patienten in der Gastroenterologischen Abteilung der Universität Düsseldorf führte zu der Empfehlung, die linksseitige Proktokolektomie unter Belassen des Querkolonkunstafters durchzuführen. Zu dieser Operation war der Patient zum letzten Mal stationär hier. Wegen Fistelbildung in der Sakralwunde wurde noch ein weiterer Eingriff erforderlich. 2 Monate später wurde der Patient bei einem Verkehrsunfall getötet. - Der Verlauf bei diesem Patienten ist in Abb. 13 dargestellt (siehe unten).

Abb. 12:

Altersverteilung der Patienten mit Colitis ulcerosa

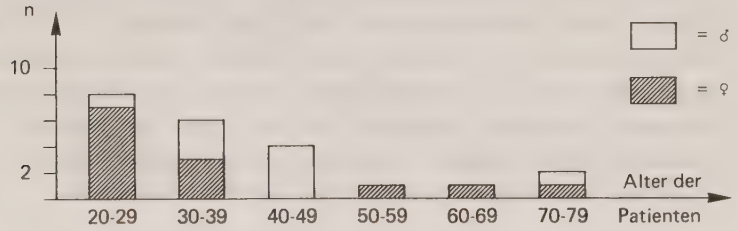
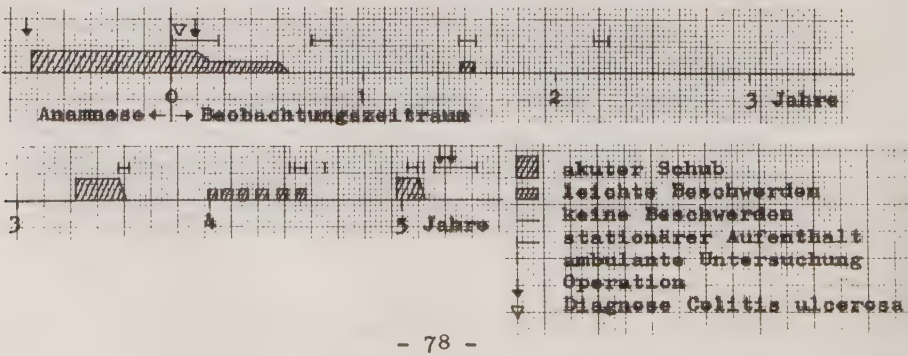


Abb. 13:

Verlauf bei dem operierten Colitis-ulcerosa-Patienten



6. PATIENTEN MIT NICHT EINZUORDNENDER KOLITIS ODER PROKTOKOLITIS

Bei 30 Patienten - 17 Frauen und 13 Männern - , bei denen der Verdacht auf Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa bestand, ließ sich das Krankheitsbild dann doch nicht eindeutig einer der beiden Diagnosen zuordnen.

Bei 20 Patienten ergab die histologische Untersuchung eine unspezifische Kolitis ohne Anhalt für Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa. In 6 Fällen sprach das histologische Bild eher für Morbus Crohn, in 4 Fällen eher für Colitis ulcerosa, aber auch in diesen beiden Gruppen ergab die zusammenfassende Beurteilung aller Befunde die Diagnose unspezifische Kolitis.

Bei 15 Patienten war der Krankheitsverlauf so leicht, daß eine spezifische medikamentöse Behandlung nicht erforderlich war. Von den übrigen 15 erhielten 8 Salazosulfapyridin, davon 6 zusätzlich Prednison rektal, 1 Patient nur Prednison oral und 5 Patienten nur Prednison rektal. Eine Patientin wurde mit einer Dreierkombination behandelt: Salazosulfapyridin, Prednison oral und Prednison rektal.

Bei einem Patienten war ein operativer Eingriff wegen einer Analfissur erforderlich (Nr. 93).

Ein Patient soll noch gesondert Erwähnung finden (Nr. 108): Er wurde wegen einer malignitätsverdächtigen Stenose im Colon transversum laparotomiert. Intraoperativ wurde der Verdacht auf Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa geäußert. Es wurde eine Transversum-Teilresektion durchgeführt. Die histologische Untersuchung ergab eine ischämische Kolitis. Eine postoperativ aufgetretene Nahtinsuffizienz konnte konservativ beherrscht werden. Etwa ein halbes Jahr postoperativ hatte sich eine Fistel ausgebildet, die übernäht werden mußte. Der Patient klagt jetzt - über ein Jahr nach dem zweiten Eingriff - nur noch über zeitweilige Blähungen und Durchfälle.

7. DISKUSSION

Der Morbus Crohn ist ein chronisch-rezidivierendes, in Verlauf und Aktivität völlig unberechenbares Leiden. Die Diagnosestellung bereitet oft erhebliche Schwierigkeiten und erfolgt oft erst nach langem Krankheitsverlauf. Die diagnostischen und differentialdiagnostischen Probleme können nur durch enge Zusammenarbeit aller beteiligten Disziplinen überwunden werden. Besonders dann, wenn die histologische Sicherung nicht gelingt, hilft nur die Zusammenschau aller anamnestischen, klinischen, röntgenologischen und endoskopischen Befunde weiter. In unserem Patientengut finden sich genügend Beispiele, die diese Problematik verdeutlichen und zugunsten der engen Zusammenarbeit sprechen. Von den vorangegangenen Fehldiagnosen ist besonders die Colitis ulcerosa hervorzuheben. 6 unserer Patienten waren unter dieser Diagnose - z.T. schon über Jahre - behandelt worden. Dabei war die Diagnose trotz histologischer Begutachtung falsch gestellt worden. KÜMMERLE und KRIEG weisen auf diese Abgrenzungsschwierigkeiten der Pathologen hin. Auch ihnen sind Fälle bekannt, bei denen von Pathologen die ursprünglich gestellte Diagnose Colitis ulcerosa im Sinne eines Morbus Crohn revidiert wurde. Diese Beobachtungen sprechen für die von MALCHOW und DOMBROWSKI erhobene Forderung, die Diagnose Colitis ulcerosa erst nach Ausschluß eines Morbus Crohn zu stellen.

Die Therapie soll grundsätzlich zunächst konservativ sein, wobei die Maßnahmen bei jedem neuen Schub den individuellen Erfordernissen angepaßt werden müssen. Eine Auswahl aus der Vielfalt der Möglichkeiten wird anhand unseres Vorgehens gezeigt. In letzter Zeit konnten die Ergebnisse der amerikanischen Crohn-Studie mit verwertet werden. Dies zeigt sich z.B. darin, daß neuerdings keine medikamentöse Langzeitbehandlung mehr eingesetzt wird.

Chirurgische Eingriffe sind akuten oder chronischen Komplikationen und schweren therapieresistenten Verläufen vorbehalten. Mit Ausnahme akuter Komplikationen, die sofortiges Eingreifen erfordern, sollte über Operationsindikationen und - zeitpunkt sowie präoperative Vorbehandlung von Internisten und Chirurgen gemeinsam beraten werden. Bei unseren Patienten wurde mit gutem Erfolg so verfahren.

Leider greift weder die konservative noch die operative Therapie kausal in das Krankheitsgeschehen ein. Zwar können Allgemeinbefinden und Lebensqualität des Patienten gebessert werden, aber der Morbus Crohn ist prinzipiell bis heute unheilbar.

BRUNNER et al. trennen vom eigentlichen Morbus Crohn die benigne Ileitis terminalis ab, die meist spontan heilt, oft nachdem sie unter dem Bild der akuten Appendizitis zur Appendektomie geführt hat. Von 3 unserer Patienten, bei denen anläßlich einer Appendektomie die Diagnose Ileitis terminalis gestellt wurde, wissen wir, daß sie - seit 4 1/2 bzw. 5 1/2 Jahren - von Seiten des Darmes beschwerdefrei sind (Nr. 2, 39, 46). Es ist denkbar, daß diese 3 Patienten geheilt sind. Allerdings kann ihr Schicksal noch nicht endgültig beurteilt werden, zumal aus der Literatur sehr lange Intervalle zwischen den einzelnen Krankheitsschüben bekannt sind. Auf der anderen Seite haben wir bei 3 Patienten im Anschluß an eine Appendektomie chronische Verläufe beobachtet.

Die Analyse unseres Patientenguts ergab in vielen Punkten Übereinstimmungen mit den Angaben in der Literatur. Wo Abweichungen auffallen, muß dies auf die geringe Fallzahl und den relativ kurzen Beobachtungszeitraum im Einzelfall zurückgeführt werden. Es wurde deshalb auf Prozentangaben verzichtet. Insbesondere das chirur-

gische Vorgehen kann nicht statistisch ausgewertet werden. Bei den 21 chirurgisch behandelten Patienten waren 10 Resektionen. Man kann daher über Operationsletalität, Rezidivquote, Wert des einzelnen Verfahrens etc. keine Aussagen machen.

Die Patienten, die weiterhin in unserer Behandlung sind, müssen konsequent langfristig kontrolliert werden, wie dies unter anderen KÜMMERLE fordert. Die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen müssen ständig anhand der neuesten Erkenntnisse überprüft und verbessert werden.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Das gestellte Thema wird zunächst anhand der Literatur bearbeitet. Das Krankheitsbild des Morbus Crohn und seine Behandlungsmöglichkeiten werden dargestellt. Dabei wird besonderes Gewicht auf die Abgrenzung gegen die Colitis ulcerosa gelegt. Der Colitis ulcerosa als einer der wichtigsten Differentialdiagnosen wird ein eigenes Kapitel gewidmet, das im Aufbau der Beschreibung des Morbus Crohn gleicht, aber wesentlich kürzer gefaßt ist.

Dann wird das eigene Patientengut vorgestellt. Es sind 55 Patienten mit Morbus Crohn, die von 1971 bis 1980 im Evangelischen Krankenhaus Düsseldorf stationär behandelt wurden. Es wird über Diagnose, Verlauf und Behandlung bei diesen Patienten berichtet. Bei 10 Patienten wurden nur diagnostische, keine therapeutischen Maßnahmen durchgeführt. 45 Patienten wurden behandelt, davon 23 konservativ, 21 operativ. Unter den 56 operativen Eingriffen im Sinne einer Behandlung waren 10 Darmresektionen. Außer diesen 21 wurden noch 11 weitere Morbus-Crohn-Patienten operiert. Bei ihnen waren die Eingriffe diagnostischer Natur.

Zur Verdeutlichung der Differentialdiagnose des Morbus Crohn werden 53 weitere Patienten vorgestellt: 22 mit Colitis ulcerosa, 30 mit nicht einzuordnender Kolitis oder Proktokolitis und 1 Patient mit ischämischer Kolitis. Auch hier wird die differenzierte Diagnostik und Therapie im einzelnen beschrieben. Dadurch werden die Unterschiede zur Problematik des Morbus Crohn deutlich.

9. LITERATUR

(1) Adami,B., Ewe,K.: Diagnose und Therapie der Colitis ulcerosa und der Colitis Crohn. Schwerp. Med. 2, H. 2, 19 (1979).-

(2) Appel,A., Menzel,J.: Die chirurgische Behandlung der Crohn'schen Erkrankung. Schwerp. Med. 2, H. 2, 26 (1979).-

(3) Auer,I.O.: Immunology in Crohn's Disease. Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 83 (1979).-

(4) Beeken,W.L.: Evidence of Virus Infection as a Cause of Crohn's Disease. Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 101 (1979).-

(5) Belohlavek,D., Koch,H., Mörl,M.: Entzündliche Darmerkrankungen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn - Frühdiagnose und Behandlung. Fortschr. Med. 94, 358 (1976).-

(6) Bender,S.W.: Crohn's Disease in Children. Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 164 (1979).-

(7) Best,W.R.: Design and Analysis of Clinical Trials in Crohn's Disease. Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 29 (1979).-

(8) Bläker,F., Schäfer,K.H., Lassrich,M.A.: Colitis ulcerosa und Colitis granulomatosa im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. 126, 411 (1978).-

(9) Borchard,F.: Morphologie der entzündlichen Erkrankungen des Dickdarms. Med. Welt 30, 1753 (1979).-

(10) Brandes,J.-W., Eulenburg,F.:
Der lange Weg zur Diagnose Morbus Crohn. Z. Gastroenterol. 14, 400 (1976).-

(11) Brunner,H., Dill,J., Hauke,H.:
Regionale Enteritis Crohn (R.E.C.) bei Kindern und Jugendlichen. Mschr. Kinderheilk. 124, 377 (1976).-

(12) Buhr,H.J., Wurster,K., Enke,A.:
Morbus Crohn des Magens. Med. Welt 31, 1062 (1980).-

(13) Carstensen,J.: Food Additives and Their Possible Role in Crohn's Disease. Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 145 (1979).-

(14) Crohn,B.B., Ginzburg,L., Oppenheimer,G.D.:
Regional Ileitis: A Pathologic and Clinical Entity. J. Amer. med. Ass. 99, 1323 (1932).-

(15) Deltz,E., Hantschmann,N.:
Ergebnisse der chirurgischen Behandlung der Enterocolitis granulomatosa Crohn. Münch. med. Wschr. 118, 465 (1976).-

(16) Dissanayake,A.S., Truelove,S.C.:
A Controlled Therapeutic Trial of Long-term Maintenance Treatment of Ulcerative Colitis with Sulphasalazine (Salazopyrin). Gut 14, 923 (1973).-

(17) Ewe,K., Fahrländer,H., Feiereis,H., Stelzner,F.:
Umfrage: Konservative Behandlung der Colitis ulcerosa und der Enteritis granulomatosa Crohn. Chir. Praxis 26, 639 (1979/80).-

(18) Fahrländer,H.: Leitthema: Entzündliche Darmerkrankungen. Die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen - Klinik, Komplikationen, Differentialdiagnose und nicht-operative Therapie. Chirurg 9, 557 (1977).-

(19) Fahrländer,H.: Die chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten: Colitis ulcerosa und Enterocolitis regionalis Crohn. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 85, 52 (1979).-

(20) Ferenci,P., Hinterberger,W., Neumann,E.: Durch Salazosulfapyridin (Salazopyrin, Azulfidine) induzierte Folsäuremangelanämie. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 85, 178 (1979).-

(21) Filler,D.: Entzündliche Dickdarmerkrankungen: Therapeutisches Handeln bei Komplikationen. Mod. Med. 8, 1101 (1980).-

(22) Franke,D., Plock,H.J., Hennig,K., Fenn,K.: Morbus Crohn des Magens und des Duodenums. Med. Welt 31, 1667 (1980).-

(23) Frimberger,E., Frühmorgen,P., Kühner,W., Ottenjann,R.: Salizylazosulfapyridin-Klysmen bei akuter linksseitiger Colitis ulcerosa. Ergebnisse einer Doppelblindstudie. Münch. med. Wschr. 122, 1233 (1980).-

(24) Frühmorgen,P., Fuchs,H.F.: Colitis ulcerosa: Das Bild einer Krankheit. Pharmacia Freiburg 11 (1979).-

(25) Frühmorgen,P., Fuchs,H.F.: Colitis ulcerosa - Morbus Crohn: Gemeinsames - Unterschiede. Pharmacia Freiburg 1 (1980).-

(26) Gaebel,G., Geisbe,H., Bähr,R.:
Chirurgische Behandlungsergebnisse bei Morbus Crohn. Chirurg 51, 403 (1980).-

(27) Goligher,J.C.: Surgical Treatment of Crohn's Disease: Early or Late Operation? Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 179 (1979).-

(28) Greenstein,A.J., Sachar,D.B., Smith,H., Janowitz,H.D., Aufses,A.H.: Patterns of Neoplasia in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Cancer (Philad.) 46, 403 (1980).-

(29) Grewe,H.E., Lampe,K., Berndt,V.:
Beitrag zur gemeinsamen chirurgisch-internistischen Therapie der Enteritis regionalis. Zentbl. Chir. 96, 1448 (1971).-

(30) Grieco,M.B., Bordan,D.L., Geiss,A.C., Beil,A.R.,Jr.:
Toxic Megacolon Complicating Crohn's Colitis. Ann. Surg. 191, 75 (1980).-

(31) Heaton,K.W., Thornton,J.R., Emmet,P.M.:
Dietary Factors in Crohn's Disease. Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 140 (1979).-

(32) Hermanek,P., Giedl,J., Kühn,H., Hübner,G.:
Bioptische Differentialdiagnose zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Leber Magen Darm 9, 283 (1979).-

(33) Holder,E.: Die Reintervention am Dickdarm. Chirurg 47, 8 (1976).-

(34) Hollender,L.F., Meyer,Ch.:
Morbus Crohn. Therapiewoche 29, 117 ff. (1979).-

(35) Holtermüller,K.H., Weis,H.J.:
Gastroenterologische Erkrankungen in der Schwangerschaft. Gynäkologe 12, 35 (1979).-

(36) Homann,W.P., Dineen,P.:
Comparison of the Results of Resection, Bypass, and Bypass with Exclusion for Ileocoecal Crohn Disease. Ann. Surg. 187, 530 (1978).-

(37) Ijaiya,K., Dick,W., Heimann,G.:
Die Therapie der Colitis ulcerosa im Kindesalter. Therapiewoche 26, 5176 (1976).-

(38) Jacobs,G., Ulrich,B.:
Chirurgische Therapie der Dickdarmerkrankungen. Rhein. Ärztebl. 32, 612 (1978).-

(39) Karavias,T., Häring,R.:
Chirurgische Aspekte der entzündlichen Erkrankungen des Dickdarmes. Schwerp. Med. 2, H. 2, 31 (1979).-

(40) Kauffmann,G.W., Neutard,E.:
Entzündliche Darmerkrankungen im Röntgenbild. Schwerp. Med. 2, H. 2, 14 (1979).-

(41) Koch,H., Belohlavek,D., Berg,G.:
Therapie des Morbus Crohn mit einer vollbilanzierten synthetischen ballastfreien Kost (Vivasorb®). Münch. med. Wschr. 117, 643 (1975).-

(42) Krause,U.:
The Role of Surgery in Crohn's Disease. Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 171 (1979).-

(43) Krieg,H., Brünner,H., Ewe,K., Eckhardt,R.:
Chirurgisch-internistische Therapie des Morbus Crohn. Leber Magen Darm 7, 97 (1977).-

(44) Kümmerle,F., Krieg,H.:
Die chirurgische Behandlung des Morbus Crohn. Therapiewoche 29, 117 ff. (1979).-

(45) Lennard-Jones,J.E.:
Bacteria and Crohn's Disease. Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 105 (1979).-

(46) Lockhart-Mummery,H.E., Morson,B.C.:
Crohn's Disease (Regional Enteritis) of the Large Intestine and Its Distinction from Ulcerative Colitis. Gut 1, 87 (1960).-

(47) Loth,R., Krieg,H., Rückert,K.:
Colitis ulcerosa - Operationsindikationen und Therapiemöglichkeiten. Leber Magen Darm 7, 103 (1977).-

(48) Malchow,H.: Langzeittherapie bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn? Fortschr. Med. 97, 1257 (1979).-

(49) Malchow,H.: Die konservative Behandlung des Morbus Crohn. Internist. Welt 3, 75 (1979).-

(50) Malchow,H.: Report on Crohn-Studies: Cooperative Study of Departments in F.R.Germany, Denmark, and Switzerland. Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 51 (1979).-

(51) Malchow,H., Dölle,W.:
Morbus Crohn. Dtsch. Ärztebl. H. 3, 111 (1980).-

(52) Malchow,H., Dombrowski,H.:
Klinik, Diagnostik und Langzeittherapie der Colitis ulcerosa. Therapiewoche 29, 6292 (1979).-

(53) Malchow,H., Riker,U., Dietz,K.:
Lebenserwartung bei Morbus Crohn. Lebensversicherungsmedizin 33, 27 (1981).-

(54) Matek,W., Frühmorgen,P.:
Colitis ulcerosa - Morbus Crohn: Differentialdiagnostische Möglichkeiten durch Endoskopie. Der informierte Arzt 7, Nr. 9, Separatum (1979).-

(55) McConnell,R.B.: Genetics in Crohn's Disease. Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 61 (1979).-

(56) Mendeloff,A.I.: Epidemiology of Crohn's Disease. Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 66 (1979).-

(57) Miller,B.: Wirkung und Nebenwirkungen der Therapie mit Salazosulfapyridin. In: Kremer,K., Kivelitz,H. (Hrsg.): Colitis ulcerosa. G. Thieme Verlag Stuttgart (1977).-

(58) Miller,B.: Nebenwirkungen der Therapie mit Salazosulfapyridin. Dtsch. med. Wschr. 105, 1596 (1980).-

(59) Miller,B.: Colitis ulcerosa: Langzeittherapie - Gesicherte Ergebnisse. Eine Dokumentation. Pharmacia Freiburg.-

(60) Miller,B., Fervers,F., Rohbeck,R., Strohmeyer,G.:
Zuckerkonsum bei Patienten mit Morbus Crohn. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 922 (1976).-

(61) Miller,B., Peerenboom,H.:
Die Therapie der Colitis ulcerosa. Internist. Welt 3 (?), 56 (1979).-

(62) Mitchell,P.D., Parent,K.:
Cell Wall-defective Pseudomonas-like Bacteria: Their Possible Significance in the Etiology of Crohn's Disease. Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 109 (1979).-

(63) Mitchell,D.N., Rees,R.J.W.:
Possible Role of Infectious Agents in Crohn's Disease. Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 98 (1979).-

(64) Mörl,M., Zöberlein,H.-G., Classen,M.:
Morbus Crohn: Verlauf und Prognose bei 169 Kranken. Dtsch. med. Wschr. 103, 1325 (1978).-

(65) Mountain,J.C.: Cutaneous Ulceration in Crohn's Disease. Gut 11, 18 (1970).-

(66) Mühe,E., Gall,F.P., Hager,Th., Angermann,B., Söhnlein,B., Schier,F., Hermanek,P.:
Die Chirurgie des Morbus Crohn. Klinische Studie an 155 Patienten mit Darmresektionen. Dtsch. med. Wschr. 106, 165 (1981).-

(67) Müller-Wieland,K.:
Rektale Instillationen von Betamethason bei Colitis ulcerosa. Med. Klin. 61, 597 (1966).-

(68) Oehlert,W.: Pathologie des Morbus Crohn. Therapiewoche 29, 117 ff. (1979).-

(69) Ottenjann,R., Elster,K.:
Morbus Crohn - Das Bild einer Krankheit. Pharmacia Freiburg XI (1979).-

(70) Pabst,K., Wagner,R.:
Ergebnisse der Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn aus internistischer Sicht. Therapiewoche 29, 117 ff. (1979).-

(71) Pennington,L., Hamilton,S.R., Bayless,T.M., Cameron,J.L.: Surgical Management of Crohn's Disease - Influence of Disease at Margin of Resection. Ann. Surg. 192, 311 (1980).-

(72) Peters,H.: Parenteral-perorale Kombinationsbehandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Infusionstherapie 3, 222 (1976).-

(73) Reifferscheid,M.: Chirurgische Therapie der entzündlichen Erkrankungen des Dünn- und Dickdarms einschließlich der Colitis ulcerosa. Therapiewoche 23, 1146 (1973).-

(74) Reindell,A., Ferner,H.: Psychosomatische Aspekte zur Langzeitbehandlung der Colitis ulcerosa und granulomatosa. Therapiewoche 29, 6307 (1979).-

(75) Ross,D., Deininger,H.K.: Der Morbus Crohn des Dickdarms. Fortschr. Röntgenstr. 131,2, 169 (1979).-

(76) Schadewaldt,H.: Geschichtliches zur Colitis ulcerosa. In: Kremer,K., Kivelitz,H. (Hrsg.): Colitis ulcerosa. G. Thieme Verlag Stuttgart (1977).-

(77) Schmid,E.: Differentialdiagnose der Diarrhoen. Z. Allgemeinmed. 54, 1746 (1978).-

(78) Shorter,R.G., Chiba,M., Thayer,W.R., Bartnik,W., Remine,S.G.: Further Studies of Cell-mediated Immunity in Inflammatory Bowel Disease. A Preliminary Report. Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 72 (1979).-

(79) Singleton,J.W.: Results of National Cooperative Crohn's Disease Study - USA. Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 37 (1979).-

(80) Sommer,H., Kasper,H.: Therapie der Colitis ulcerosa. Dtsch. med. Wschr. 102, 1067 (1977).-

(81) Strohm,W.D.: Moderne Richtlinien zur Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn. Dtsch. Arzt 29, 47 (1979).-

(82) Trux,F., Koch,H.: Benigne Dünn- und Dickdarmerkrankungen - Diagnose und internistische Therapie. Der informierte Arzt 8, Nr. 2, Separatum (1980).-

(83) Turnbull,R.B., Weakley,F.L., Hawk,W.A., Schofield,P.: Choice of Operation for the Toxic Megacolon Phase of Nonspecific Ulcerative Colitis. Surg. Clins N. Am. 50, 1151 (1970).-

(84) Vandenbroucke,J., Vantrappen,G., Tytgat,G., Rutgeerts,L.: Morbus Crohn. In: Demling,L. (Hrsg.): Klinische Gastroenterologie Bd. 1, 386, G. Thieme Verlag Stuttgart (1973).-

(85) Varró,V.: Moderne Langzeittherapie der Colitis ulcerosa. Mündl. Mitteilung auf dem XI. Internationalen Kongreß f. Gastroenterologie, Hamburg 1980. Zusammenfassung in: Praxis-Kurier 29, 4 (1980).-

(86) Watkinson,G.: Colitis ulcerosa. In: Demling,L. (Hrsg.): Klinische Gastroenterologie Bd. 1, 399, G. Thieme Verlag Stuttgart (1973).-

(87) Wedershoven,H.-J., Wienbeck,M.:
Die parenterale und elementar-orale Ernährung in der Therapie des Morbus Crohn. Schwerp. Med. 2, H. 2, 40 (1979).-

(88) Wenz,W., Scholz,R., Preikschat,J.:
Röntgendiagnostik der Enteritis regionalis (Morbus Crohn). Therapiewoche 29, 117 ff. (1979).-

(89) Zilkens,K.W., Peters,H.:
Die Ileitis terminalis als krebsbegünstigende Vorerkrankung. Med. Klin. 74, 1713 (1979).-

(90) Zusammenfassungen von mündl. Mitteilungen auf dem XI. Internationalen Kongreß f. Gastroenterologie, Hamburg 1980. Selecta 50, 4339 (1980).-

10. ANHANG

10.1. LISTE DER PATIENTEN MIT MORBUS CROHN

laufende Nummer	Name	Geschlecht (w = weiblich, m = männlich)	Alter bei der ersten Aufnahme
1	D. P.	m	10
2	S. J.	m	11
3	B. R.	m	12
4	L. N.	w	12
5	O. A.	m	15
6	D. C.	w	18
7	E. F.	m	18
8	H. M.	w	18
9	S. M.	w	18
10	R. M.	w	19
11	P. M.	w	20
12	R. P.	w	20
13	E. I.	w	21
14	S. W.	m	22
15	H. B.	w	23
16	H. A.	w	23
17	L. G.	w	23
18	S. B.	w	23
19	B. C.	w	24
20	F. H.	m	24
21	G. G.	w	24
22	A. M.	w	26
23	Z. W.	m	26
24	D. S.	w	27
25	P. S.	w	27
26	S. G.	w	27
27	W. U.	w	27
28	A. W.	m	28
29	P. R.	w	29
30	P. V.	w	29

laufende Nummer	Name	Geschlecht (w = weiblich, m = männlich)	Alter bei der ersten Aufnahme
31	P. M.	w	29
32	S. V.	m	29
33	P. H.	m	31
34	B. N.	m	32
35	S. R.	w	34
36	S. P.	w	34
37	H. R.	w	35
38	R. A.	m	35
39	M. M.	w	36
40	A. M.	w	39
41	H. W.	w	39
42	H. M.	m	40
43	T. W.	m	40
44	F. P.	m	41
45	E. M.	m	42
46	L. I.	w	47
47	B. M.	w	52
48	N. J.	m	57
49	B. L.	m	58
50	S. A.	w	60
51	K. H.	w	61
52	M. E.	w	65
53	G. G.	m	72
54	K. C.	w	75
55	W. G.	w	75

10.2. LISTE DER PATIENTEN MIT COLITIS ULCEROSA

laufende Nummer	Name	Geschlecht (w = weiblich, m = männlich)	Alter bei der ersten Aufnahme
56	B. H.	m	38
57	B. I.	w	72
58	B. M.	w	21
59	F. H.	m	41
60	F. E.	w	29
61	G. I.	w	25
62	J. A.	w	50
63	J. A.	w	38
64	K. E.	m	31
65	K. G.	w	24
66	K. E.	w	20
67	K. U.	w	24
68	L. K.	m	48
69	M. A.	w	64
70	M. H.	m	36
71	M. C.	w	36
72	R. R.	m	42
73	R. P.	m	26
74	S. H.	m	49
75	T. I.	w	30
76	W. F.	m	78
77	W. R.	w	24

10.3. LISTE DER PATIENTEN MIT NICHT EINZUORDNENDER KOLITIS ODER PROKTOKOLITIS EINSCHLIESSLICH DES PATIENTEN MIT ISCHÄMISCHER KOLITIS (Nr. 108)

laufende Nummer	Name	Geschlecht (w = weiblich, m = männlich)	Alter bei der ersten Aufnahme
78	B. R.	w	30
79	B. M.	w	43
80	C. O.	m	70
81	D. R.	m	62
82	D. U.	w	26
83	E. A.	m	45
84	H. J.	m	49
85	H. U.	w	35
86	H. W.	m	42
87	H. A.	w	74
88	I. C.	w	48
89	J. G.	m	35
90	K. U.	w	40
91	K. H.	m	50
92	L. M.	w	54
93	L. H.	m	19
94	M. M.	m	32
95	P. L.	w	65
96	R. R.	w	15
97	R. C.	w	37
98	S. M.	w	25
99	S. H.	w	44
100	S. W.	m	66
101	T. K.	w	35
102	V. W.	m	32
103	V. E.	w	53
104	W. A.	w	38
105	W. R.	m	40
106	W. U.	m	27
107	Z. B.	w	33
108	E. H.	m	59

LEBENSLAUF

Am 31. März 1955 wurde ich als erstes von fünf Kindern des Arztes für Allgemeinmedizin Dr. med. Werner Orth und seiner Frau Helge, geborene Gruenagel, in Grünstadt geboren.

Von 1962 bis 1966 besuchte ich die Grundschule, von 1966 bis 1974 den Neusprachlichen Zweig des Staatlichen Leininger-Gymnasiums in Grünstadt und legte 1974 dort die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1974 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Köln. 1976 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, 1977 den Ersten Abschnitt, 1979 den Zweiten Abschnitt und 1980 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Meine Approbation als Ärztin erhielt ich im Dezember 1980.

Mein besonderer Dank gilt Herrn
Professor Dr. Hans Helmut Gruenagel
für die Überlassung des Themas der
Arbeit sowie für seine Unterstützung
und seine Anregungen.